

بررسی تأثیر تجویز پنتوکسی فیلین بر میزان بروز سندرم دیسترس تنفسی حاد و برخی علائم حیاتی در بیماران ترومایی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۵

خلاصه

مقدمه: التهاب نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) دارد. با توجه به مکانیسم اثربخشی پنتوکسی فیلین در فرآیندهای التهابی و به دلیل عدم وجود مطالعه انسانی در مورد اثربخشی تجویز پیشگیرانه پنتوکسی فیلین در بیماران مبتلا به ARDS، مطالعه حاضر به بررسی اثرات پیشگیری کننده تجویز پنتوکسی فیلین در بیماران ترومایی مستعد ARDS پرداخته است.

روش کار: ۶۲ بیمار تروماتیک مستعد ARDS که معیارهای ورود و خروج را کامل کرده بودند وارد مطالعه شدند. این بیماران به طور تصادفی و سه سو کور به دو گروه درمان و دارونما تقسیم می‌شوند. اثر پیشگیرانه پنتوکسی فیلین بر بروز سندرم دیسترس تنفسی حاد در بیماران بستری در بیمارستان کامیاب مشهد بررسی شد. گروه درمان ۴۰۰ میلی گرم پنتوکسی فیلین و گروه کنترل دارونما را به مدت یک هفته دریافت کردند. قبل از مداخله و در طول یک هفته روند تغییرات پارامترهایی مانند ضربان قلب، فشار خون، تعداد تنفس، PCO₂، PO₂، CRP و PH اندازه گیری شد. در نهایت داده‌های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: نتایج مطالعه ما نشان داد که روند تغییرات ضربان قلب در گروه درمان به طور معنی داری کمتر از گروه دارونما بود ($p < 0/05$). همچنین روند تغییرات PO₂ در گروه درمان به طور قابل توجهی بالاتر بود ($p < 0/05$). با اینحال تغییرات روند تعداد تنفس ($p > 0/05$)، CRP ($p > 0/05$)، PH ($p > 0/05$)، PCO₂ ($p > 0/05$)، HCO₃ ($p > 0/05$)، فشار خون سیستولیک ($p > 0/05$) و SPO₂ ($p > 0/05$) تفاوت معنی داری بین دو گروه نشان ندادند.

نتیجه گیری: بر اساس این مطالعه، مشخص شد که پنتوکسی فیلین تأثیر معنی دار مثبتی بر پیشگیری از سندرم زجر تنفسی حاد در بیماران ترومایی دارد. با اینحال مطالعات وسیع تر با حجم نمونه بزرگتر برای اثبات نظریه فوق مورد نیاز است.

کلمات کلیدی

سندرم زجر تنفسی حاد، پنتوکسی فیلین، علائم حیاتی.
پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

وحید جمعه زاده^{۱*}

محمد اعتضادپور^۲

^۱استادیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.
^۲استادیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.

Email: JomehzadehV@ mums.ac.ir

مقدمه

سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) یک آسیب حاد، منتشر و التهابی ریه است که منجر به افزایش نفوذ پذیری عروق ریوی، افزایش وزن ریه و از دست دادن بافت دخیل در پروسه تبادل گازی می‌شود (۱). در نتیجه این تغییر در نفوذ پذیری اندوتلیوم ریوی و اپیتلیوم آلوئولها باعث ادم ریوی با مایع غنی از پروتئین آلوئولی و سلولها می‌شود (۲).

بروز سندرم دیسترس حاد تنفسی در یک مطالعه چند مرکزی، مبتنی بر جمعیت، همگروهی آینده نگر در ایالات متحده مورد بررسی قرار گرفت. بروز کلی این بیماری در سال معادل ۸۶ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده که این میزان با افزایش سن، افزایش می‌یابد (۳). در بخش مراقبت‌های ویژه حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد افرادی که بستری می‌شوند و حدود ۲۳ درصد بیمارانی که تحت ونتیلاسیون مکانیکی قرار دارند کرایتريا ARDS را پر می‌کنند (۴-۵).

اتیولوژی‌های متعددی برای بروز ARDS مطرح شده است، با اینحال اکثر موارد ARDS بدلیل دلایل محدود و شایع رخ می‌دهد. در یک مطالعه که به بررسی بیش از ۱۰۰ بیمار مبتلا به ARDS پرداخت علت ۴۰٪ موارد پنومونی، ۳۲٪ موارد سپسیس و ۹٪ موارد اسپیراسیون گزارش شد (۶).

یکی دیگر از ریسک فاکتورهای ایجاد ARDS تروما شدید می‌باشد؛ تقریباً ۱۰٪ از بیمارانی که دچار تروما می‌شوند علائم ARDS را نشان می‌دهند. سناریوهای متعدد و شایعی در بیماران ترومایی وجود دارد که می‌تواند باعث ایجاد ARDS شود: کانتیوژن دو طرفه ریه بدنال تروما بلانت، آمبولی چربی پس از شکستگی استخوان‌های بلند (در این حالت ARDS معمولاً ۱۲ تا ۴۸ ساعت پس از تروما ایجاد می‌شود، اگرچه به دلیل روتین شدن پروسه بی حرکت کردن بیمار در حین جابجایی به بیمارستان، ARDS به این دلیل کمتر دیده می‌شود)، سپسیس که چندین روز پس از تروما یا سوختگی شدید ایجاد می‌شود، آسیب شدید بافتی بدنال تروما که خود مستقیماً باعث ایجاد ARDS می‌شود (۷). مدل‌های پیش بینی کننده نشان می‌دهد که وجود تروما بلانت، کانتیوژن ریوی، انتقال خون وسیع و آسیب منجر به

ایجاد قفسه سینه شناور احتمال ایجاد ARDS بدنال تروما را افزایش می‌دهد (۸). نکته قابل توجه این است که پیش آگهی ARDS ناشی از تروما بهتر از ARDS ناشی از سایر علل می‌باشد (۹).

بیماری ARDS با مرگ و میر قابل توجهی همراه است؛ بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده بین ۲۶ تا ۵۸ درصد از بیماران جان خود را از دست می‌دهند که میزان مرگ و میر با افزایش شدت بیماری افزایش می‌یابد (۱۰). علت زمینه‌ای که باعث ایجاد ARDS می‌شود شایع ترین علت مرگ و میر در میان بیمارانی است که در اوایل شروع ARDS می‌میرند. در مقابل، پنومونی بیمارستانی و سپسیس شایع ترین علل مرگ و میر در میان بیمارانی است که بعداً در سیر بیماری فوت میکنند. علاوه بر این، اختلالات شناختی، روانی و جسمی در میان بازماندگان ARDS شایع است. بسیاری از تظاهرات شناختی، روانی، و فیزیکی حداقل به مدت پنج سال باقی می‌مانند و معمولاً به آهستگی بهبود می‌یابند. شیوع اختلال شناختی پس از ARDS در میان مطالعات از ۳۰ تا ۵۵ درصد متفاوت است. در دو مطالعه مشاهده‌ای در مجموع ۳۱۰ بازمانده ARDS، اختلال در عملکرد شناختی در ۳۰٪ و ۴۹٪ بیماران در طی ۱۲ ماه پس از بیماری حاد گزارش شد. علاوه بر این، بیماری‌های روانی نیز به نظر می‌رسد در میان بازماندگان ARDS شایع است؛ افسردگی، اضطراب و اختلال استرس پس از سانحه به عنوان شایع ترین اختلالات روانپزشکی در این بیماران گزارش شده است (۱۱). همچنین بازماندگان ARDS اغلب دچار مشکل در انجام فعالیت‌های بدنی و ناتوانی‌های جسمی می‌شوند. بنابراین ARDS نه تنها باعث مرگ و میر درصد قابل توجهی از بیماران می‌شود، بلکه باعث ایجاد عوارض طولانی مدت در بازماندگان می‌شود. بنابراین تحقیق و پژوهش در راستای یافتن روش‌هایی در جهت کاهش بروز این بیماری یکی از وظایف کمیته‌های تحقیقاتی می‌باشد.

تاکنون درمان فارماکولوژیک شناخته شده‌ای برای بیماران مبتلا به ARDS شناخته نشده است و مدیریت این بیماران بیشتر بواسطه درمان‌های حمایتی صورت می‌گیرد. درمان حمایتی در این

بیماران شامل درمان آرام بخش، حمایت تغذیه ای، کنترل سطح قند خون، درمان پنومونی احتمالی در بیماران، پروفیلاکسی از وقوع DVT و مانیتور کردن وضعیت همودینامیک می باشد (۱۲). تاکنون مطالعات پراکنده ای در جهت اثبات اثرات مفید پنتوکسی فیلین بر روی نمونه های ARDS در حیوانات انجام شده است. از آنجایی که پاتوفیزیولوژی اصلی ARDS ایجاد التهاب در بافت ریه و پنتوکسی فیلین دارای خواص تعدیل کننده ایمنی و التهاب می باشد، بنابراین این دارو می تواند در مدیریت بهتر بیماران ARDS کمک کننده باشد. همانطور که در ابتدا مطرح شد، نتایج مطالعات حیوانی امیدوار کننده بوده است اما تا کنون مطالعات در فاز انسانی و بر روی بالغین انجام نشده است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تجویز پنتوکسی فیلین بر میزان بروز سندرم دیسترس حاد تنفسی و برخی علائم حیاتی در بیماران ترومایی می باشد.

روش کار

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی طراحی شده است. گروه مداخله محلول تهیه شده از پنتوکسی فیلین را با دوز 400mg در سه دوز منقسم به مدت یک هفته به صورت خوراکی دریافت می کنند. از طرفی در گروه کنترل بیماران دارونما را ۳ بار در روز بمدت یک هفته دریافت می نمایند. لازم به ذکر است که مراقبت های روتین برای هر دو گروه به صورت کاملاً برابر انجام می شود و کلیه مراحل انجام و ارزیابی توسط پزشک معالج انجام میشود.

در ۶۲ بیمار ترومایی مستعد سندرم دیسترس تنفسی حاد و بستری در ICU که شرایط ورود به مطالعه را کسب کرده اند، فرم رضایت نامه آگاهانه توسط بیمار یا ولی قانونی امضا شده و وارد مطالعه میشوند و به طور تصادفی در ۲ گروه دارو یا دارونما قرار می گیرند. این مطالعه بصورت سه سویه ناآگاه انجام می شود. گروه دارو علاوه بر مراقبت های روتین، محلول تهیه شده از پنتوکسی فیلین را با دوز 400mg در سه دوز منقسم به مدت یک هفته به صورت خوراکی دریافت می کنند و گروه دارونما، مراقبت های روتین به علاوه دارونما را ۳ بار در روز بمدت یک هفته دریافت می نمایند. تمامی بیماران وارد شده به طرح به صورت baseline و در مدت دریافت دارو از نظر ضربان قلب، تعداد تنفس، continuous pulse oximetry و فشار خون و فاکتورهای گازهای خونی (PaO₂, PH, PaCO₂), hs-CRP مانیتور و اندازه گیری و ثبت می گردند و سپس تغییرات هر فرد نسبت به حالت پایه بررسی شده و نتایج دو گروه دارو و دارونما مورد مقایسه آماری قرار می گیرد. علاوه بر این عکس قفسه سینه نیز در ابتدا بستری برای بیمار انجام گردیده و در صورت تغییر در شرایط بالینی مجدداً اخذ می گردد.

الف) معیار ورود به مطالعه:

کلیه بیماران ۲۰ تا ۴۰ ساله مورد تروما که در ریسک ابتلا به ARDS براساس معیارهای جدول ۱ lung injury prediction score (lips) دارای ≥ 4 lips وارد مطالعه می شوند (۱۳، ۱۴).

جدول ۱. معیار ورود به مطالعه

Predisposing conditions	LIPS Score
Shock	۲
Aspiration	۲
Sepsis	۱
Pneumonia	۱, ۵
High-risk surgery*	
Orthopedic spine	۱

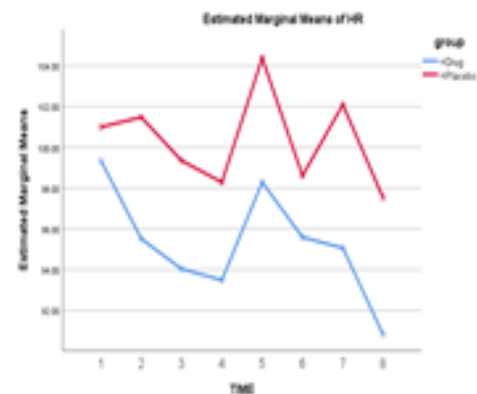
Acute abdomen	۲
Cardiac	۲,۵
Aortic vascular	۳,۵
High-risk trauma	
Traumatic brain injury	۲
Smoke inhalation	۲
Near drowning	۲
Lung contusion	۱,۵
Multiple fractures	۱,۵
Risk modifiers	
Obesity (BMI>30)	۱
Hypoalbuminemia	۱
Chemotherapy	۱
FiO ₂ >0.35 (>4 L/min)	۲
Tachypnoea (RR>30)	۱,۵
SpO ₂ <95%	۱
Acidosis (pH<7.35)	۱,۵
Diabetes mellitus †	-۱

جهت انجام روش‌های آماری در ابتدا با انجام Kolmogrov-Smirnov نرمال بودن یا نبودن توزیع داده‌ها ارزیابی می‌شود و سپس بر اساس نتایج آن برای مقایسه میانگین‌ها در دو گروه مورد مطالعه از تست آماری Independent T test در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها و تست آماری من-ویتنی در صورت غیر نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده می‌شود. همچنین جهت بررسی فرضیه مطالعه در دو گروه از تست آماری آزمون خی دو و آزمون کروسکال-والیس استفاده شده است. علاوه بر آن، برای لحاظ نمره score(lips) در ابتدای مطالعه از مدل رگرسیون مناسب استفاده می‌شود. در نهایت با استفاده از نرم افزار spss و با استفاده از آزمون‌های مناسب، تحلیل داده‌ها انجام می‌شود.

ب) معیارهای عدم ورود به مطالعه:
 -عدم رضایت بیمار یا ولی قانونی نسبت به شرکت در مطالعه.
 -بیماران دارای نارسایی ادرنال (بر اساس بالین بیمار).
 -بیماران با التهاب عروق خونی (بر اساس بالین بیمار).
 -بیمارانی که عدم تحمل به دسته متیل گزانترین و پنتوکسی فیلین دارند.
 -بیمارانی که امکان تجویز دارو بصورت خوراکی وجود ندارد.
 ج) معیارهای خروج از مطالعه:
 -عدم رضایت بیمار یا ولی قانونی جهت ادامه شرکت در مطالعه.
 -بروز عارضه جانبی احتمالی مرتبط با مصرف دارو در صورتی که برای بیمار خطرناک باشد.

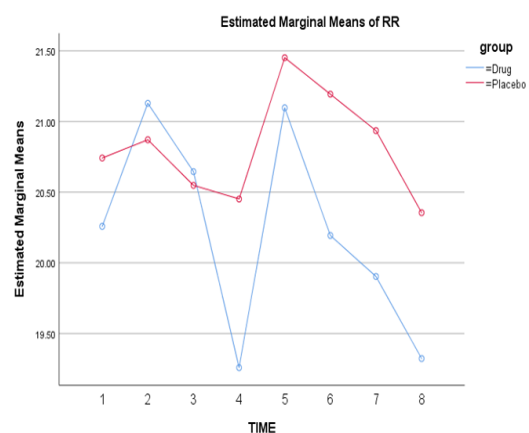
نتایج

تغییرات پارامتر ضربان قلب در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۱). میانگین ضربان قلب در گروه دارو در تمامی مقاطع از گروه کنترل کمتر می‌باشد. پس از انجام آنالیزهای آماری این تفاوت معنی دار گزارش شده است ($p < 0.05$).



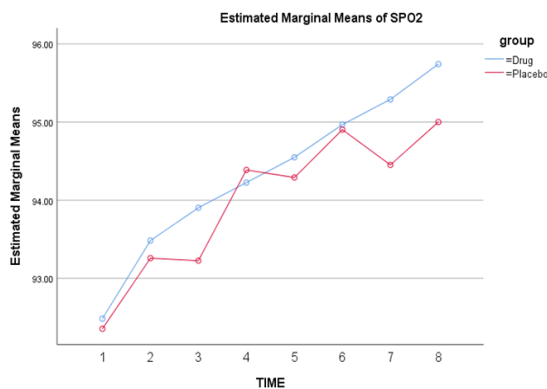
نمودار ۱. مقایسه پارامتر ضربان قلب در دو گروه مورد و شاهد (روز ۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

تغییرات پارامتر تعداد تنفس در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۲). میانگین ریت تنفس در اکثر روزها (بجز روز اول و دوم) در گروه دارو کمتر از گروه پلاسبو می‌باشد. با اینحال این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است ($p > 0.05$).



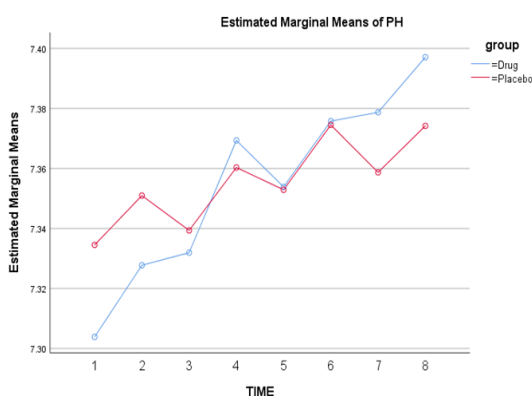
نمودار ۲. مقایسه پارامتر تعداد تنفس در گروه مورد و شاهد (روز ۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

تغییرات سطح SPO2 در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۳). میانگین سطح SPO2 در گروه دارو در تمام روزها (بجز روز ۳) بیشتر از گروه دارونما بوده است. با اینحال تفاوت فوق از نظر آماری معنی دار نبوده است ($p > 0.05$).



نمودار ۳. مقایسه پارامتر SPO2 در گروه مورد و شاهد (روز ۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

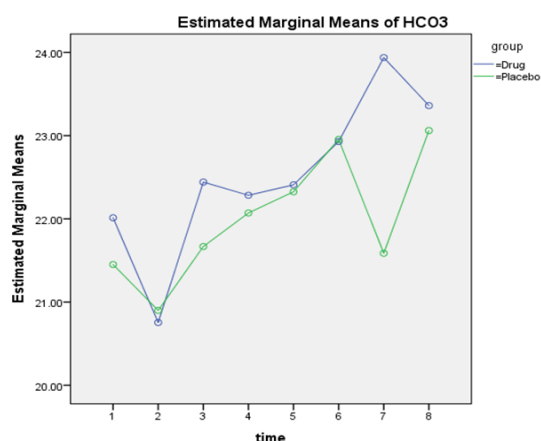
تغییرات سطح PH در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۴). میانگین PH خون در گروه دارو تا روز سوم مطالعه کمتر از گروه دارونما می‌باشد ولی پس از آن تا روز انتهایی مطالعه (روز هفتم) بیشتر از گروه دارونما می‌باشد. به طور کلی تفاوت PH خون در دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد ($p > 0.05$).



نمودار ۴. مقایسه پارامتر PH در دو گروه تحت مطالعه (روز ۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

تغییرات سطح PO2 در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۵). میانگین PO2 در گروه

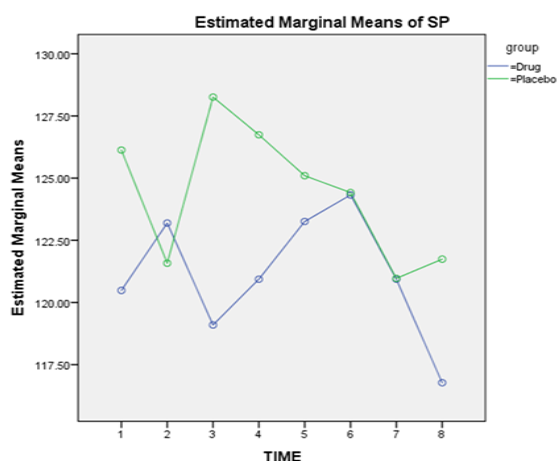
بجز در روز اول مطالعه در گروه دارو بیشتر از گروه پلاسبو می‌باشد. با اینحال تفاوت فوق از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد ($p > 0.05$).



نمودار ۷. مقایسه پارامتر HCO_3 در گروه مورد و شاهد

(روز ۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

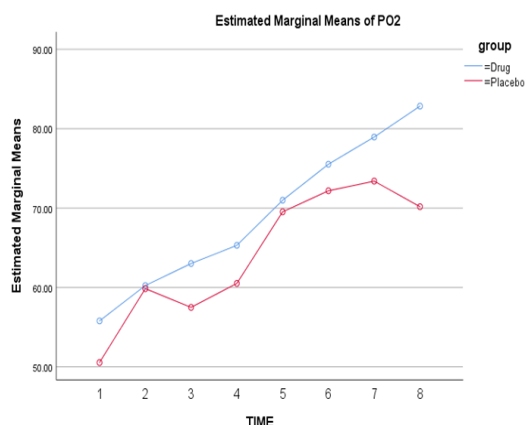
تغییرات فشار خون را در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۸). میانگین فشار خون سیستولیک در گروه دارو در تمامی روزهای مطالعه کمتر از گروه پلاسبو می‌باشد. با اینحال تفاوت فوق از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد ($p > 0.05$).



نمودار ۸. مقایسه فشارخون سیستولیک در دو گروه مورد و

شاهد (روز ۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

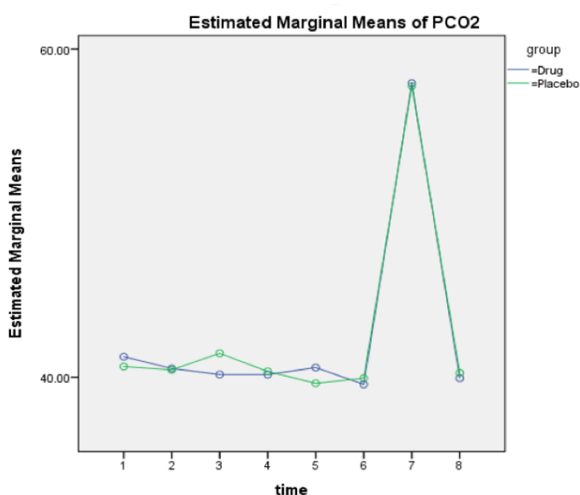
دارو در تمام روزهای مطالعه بیشتر از گروه پلاسبو می‌باشد. پس از انجام آنالیز آماری این تفاوت معنی دار گزارش شده است ($p < 0.05$).



نمودار ۵. مقایسه پارامتر PO_2 بین دو گروه مورد و شاهد

(روز ۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

تغییرات سطح PCO_2 را در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۶). میانگین سطح PCO_2 تنها در روزها ۲ و ۴ مطالعه بین دو گروه متفاوت می‌باشد. با اینحال این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است ($p > 0.05$).



نمودار ۶. مقایسه پارامتر PCO_2 بین گروه مورد و شاهد (روز

۱ نشانگر روز شروع مطالعه می‌باشد)

تغییرات سطح HCO_3 را در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۷). میانگین سطح HCO_3

سندرم زجر	متوسط	۱	۲	۴
تنفسی حاد در	شدید	۰	۰	۲
گروه دارونما				

بحث

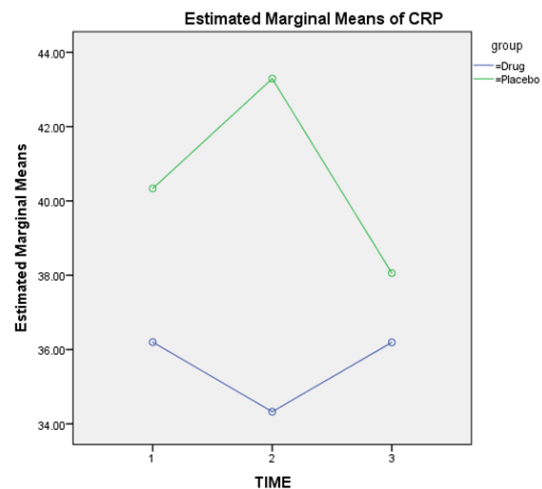
طراحی این مطالعه جهت بررسی اثرات پیشگیرانه پنتوکسی فیلین بر روی بروز سندرم دیسترس تنفسی حاد در بیماران ترومایی صورت گرفت تا بتوان از این طریق باعث کاهش مرگ و میر این بیماران شد. در مطالعه ما پارامتر ضربان قلب ($p < 0.05$) در گروه دارو به شکل معنی داری کمتر از گروه دارونما بود. همچنین سطح PO_2 در گروه دارو به صورت قابل توجهی در طی مدت فالو آپ بیشتر از گروه دارونما بوده است ($p < 0.05$).

ریت تنفس ($p > 0.05$)، فشار خون سیستولی ($p > 0.05$) و سطح CRP ($p > 0.05$) در اکثر روزهای مطالعه در گروه دارو کمتر از گروه دارونما بوده است، با اینحال این تفاوت ها از نظر آماری معنی دار گزارش نشده است. همچنین سطح SPO_2 ($p > 0.05$) و HCO_3 ($p > 0.05$) در بیشتر روزها در گروه دارو بیشتر از گروه دارونما بوده که در هیچ یک از موارد این تفاوت از نظر آماری قابل توجه نبوده است. سطح PH خون در گروه دارو در سه روز ابتدایی مطالعه کمتر و پس از آن بیشتر از گروه دارونما بوده است که این تفاوت نیز معنی دار نمی باشد ($p > 0.05$). سطح PCO_2 در اکثر روزهای مطالعه در دو گروه مشابه هم بوده اند ($p > 0.05$).

در نتیجه مطالعه ما نشان می دهد که استفاده از پنتوکسی فیلین باعث بهبود سیر بیماری و تغییر در علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران می شود. گرچه تفاوت ذکر شده در تمامی موارد از نظر آماری معنی دار نمی باشد. در مطالعات گذشته نشان داده شده است که پنتوکسی فیلین می تواند تأثیرات ضد التهابی داشته باشد و بر همین اساس ممکن است بتوان از آن برای پیشگیری از ARDS نیز استفاده کرد به نظر می رسد که پنتوکسی فیلین می تواند با مهار کردن فسفودی استراز-۴ سطح cAMP را افزایش دهد. مهار فسفودی استراز-۴ منجر به کاهش تخریب cAMP و در نتیجه افزایش غلظت سلولی این ماده می گردد (۱۵).

یکی از مکانیسم مهار پروسه های التهابی توسط پنتوکسی فیلین، مهار NF- κ B است که منجر به کاهش اینتراکشن بین لکوسیت

تغییرات سطح CRP را در دو گروه مورد مطالعه در طی هفت روز مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۹). میانگین سطح CRP در تمامی مقاطع مطالعه در گروه دارو کمتر از گروه پلاسبو می باشد. با اینحال این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد ($p > 0.05$).



نمودار ۹. تغییرات CRP در دو گروه مورد و شاهد (روز ۱

نشانگر روز شروع مطالعه می باشد)

میزان ابتلا به سندرم زجر تنفسی حاد و شدت بیماری ایجاد شده میان دو گروه دارو و دارونما مورد مقایسه قرار گرفت. ابتلا به سندرم زجر تنفسی حاد در دو گروه دارو و دارونما تفاوت معناداری وجود ندارد ($p > 0.05$). همچنین، میزان ابتلا به سندرم زجر تنفسی حاد در روزهای اول و سوم و هفتم مطالعه تفاوت قابل توجهی وجود ندارد ($p > 0.05$). با اینحال در روز هفتم هیچ مورد بیماری زجر تنفسی حاد شدید در گروه دارو مشاهده نشده است (جدول ۱).

جدول ۱. بررسی میزان ابتلا به سندرم زجر تنفسی حاد و

شدت آن در بیماران مورد مطالعه

	روز اول	روز سوم	روز هفتم	
سندرم زجر	۱۹	۲۱	۲۵	عدم ابتلا
تنفسی حاد در	۱۰	۸	۴	خفیف
گروه دارو	۲	۲	۲	متوسط
	۰	۰	۰	شدید
	۲۱	۲۰	۲۲	عدم ابتلا
	۹	۹	۳	خفیف

ها و پلاکت ها می‌گردد و همچنین تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی و گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد (۱۶). اخیراً مکانیسم دیگری نیز برای تأثیر پنتوکسی فیلین پیشنهاد شده است. گیرنده‌های آدنوزین A2A فعالیت آدنیلات سیکلاز را تشدید می‌کنند که این موضوع باعث افزایش سطح cAMP در داخل سلول‌های مختلفی مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها سلول‌های T، سلول‌های کشنده طبیعی سلول‌های اندوتلیال و پلاکت‌ها می‌گردد (۱۷-۱۸). توانایی گیرنده‌های آدنوزین A2A در مهار پاسخ‌های التهابی اصولاً به علت غیرفعال کردن دو مسیر اصلی التهاب یعنی مسیر NF- κ B و JAK/STAT است. افزایش سطح cAMP نیز منجر به کاهش ترشح اکسیدان‌ها و سایتوکاین‌ها می‌گردد (۱۸). پنتوکسی فیلین می‌تواند پاسخ گیرنده‌های آدنوزین A2A را به آدنوزین خارج سلولی افزایش دهد و بنابراین در تأثیرات ضدالتهابی این گیرنده‌ها مشارکت می‌کند. پنتوکسی فیلین در صورتی که همزمان با احیای مایعات تجویز شود می‌تواند التهاب ریه و فعالیت نوتروفیل‌های ریه را در جوندگان دچار شوک هموراژیک کاهش دهد (۱۹).

همچنین در زمینه تجویز پیشگیرانه پنتوکسی فیلین در رت نتایج به این صورت بود که در رت‌های که پنتوکسی فیلین را به صورت پیشگیرانه دریافت کرده بودند فشار شریانی اکسیژن (PaO_2) به طور قابل توجهی بالاتر بوده و سایتوکاین‌ها و محتوی پروتئینی که به کمک BAL گرفته شده است کمتر بود و همچنین دچار کاهش شدید ماکروفاژ و نوتروفیل‌ها در ریه شده بودند اما این اثر در دریافت کنندگان پنتوکسی فیلین به صورت درمانی، دیده نشد (۲۰).

بنابراین با توجه به مکانیسم ذکر شده انتظار می‌رود پنتوکسی فیلین بتواند با کاهش التهاب باعث بهبود سیر بالینی بیماران ARDS و یا پیشگیری از وقوع آن شود.

با توجه به اینکه هیچ مطالعه بالینی مشابه که به بررسی اثر پنتوکسی فیلین در پیشگیری از ARDS در بیماران ترومایی بپردازد، موجود نیست بنابراین در ادامه به مطالعاتی که تأثیرات داروهای ضدالتهابی را در پیشگیری از ARDS بررسی نموده اند، پرداخته می‌شود.

کور تیکواستروئیدها یکی از اولین درمان‌های مطالعه شده در زمینه پیشگیری از ARDS بوده اند به عنوان مثال Johan A

Weigelt و همکارانش نشان دادند که تجویز متیل پردنیزولون به بیماران دارای ریسک بالای ARDS تفاوت معناداری در عوامل مستعد کننده ARDS، نیازهای تهویه ای بیماران و مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ندارد و به طور کلی تجویز متیل پردنیزولون در ARDS را تأیید نکرده اند (۲۱). Rolan M H Schein و همکارانش در مطالعه دیگری به بررسی تأثیر تجویز متیل پردنیزولون و دگزامتازون در گروه‌های جداگانه بر توسعه ARDS در بیماران دارای شوک سپتیک پرداختند و نتیجه این مطالعه نشان داد که تجویز متیل پردنیزولون و دگزامتازون تأثیری در جلوگیری از ARDS نداشته است (۲۲). Roger C Bone و همکارانش در مطالعه مشابه بر بیماران دارای شوک سپتیک نشان دادند که تجویز متیل پردنیزولون نه تنها باعث پیشگیری از توسعه ARDS نشده است بلکه باعث برگشت ARDS و همچنین افزایش میزان مرگ و میر شده است (۲۳).

Ednan K Bajwa و همکارانش در مطالعه خود به بررسی تأثیر درمان با استاتین‌ها در بیماران دارای ریسک ARDS پرداختند و نتیجه این مطالعه بیانگر عدم تأثیر استاتین‌ها در پیشگیری از پیشرفت ARDS در بیماران دارای ریسک این بیماری بود و همچنین نشان داد که استاتین‌ها در میزان بهبودی، کاهش مرگ و میر و نیاز به تهویه مکانیکی ناشی از ARDS تأثیری نداشته است (۲۴). فستیک و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که تجویز بودزوناید-فورمترویل به فرم استنشاقی باعث بهبود اکسیژن رسانی و بهبود نسبت SpO_2/FiO_2 در بیماران در ریسک ARDS شده است (۲۵). بطور کلی، همان گونه که ملاحظه می‌گردد در مورد اثربخشی داروهای ضدالتهاب در بیماران مبتلا به ARDS نتایج ضد و نقیض موجود می‌باشد. بنابراین با توجه به اهمیت پیشگیری از وقوع ARDS و مرگ و میر ناشی از آن انجام مطالعات بیشتر در زمینه اثرات داروهای ضدالتهابی بر وقوع ARDS ضروری می‌باشد.

نتیجه گیری

است که این تفاوت ها در مواردی معنی دار (سطح PO_2 و ضربان قلب) و در سایر موارد غیرقابل توجه (CRP، ریت تنفس، فشار خون سیستولی، HCO_3 و SPO_2) بوده است.

در این مطالعه نشان داده شد که استفاده از پنتوکسی فیلین به بیماران ترومایی باعث تغییر مثبت در فاکتورهای مرتبط به ARDS می شود و پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی در بیماران دریافت کننده پنتوکسی فیلین سیر بهتری را نسبت به گروه کنترل طی کرده

References

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
2. Heidemann S, Nair A, Bulut Y, Sapru A. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64:1017-37.
3. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1685-93.
4. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care*. 2004;10(1):1-6.
5. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2002;30(11):2450-6.
6. Zaccardelli DS, Pattishall EN. Clinical diagnostic criteria of the adult respiratory distress syndrome in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 1996;24(2):247-51.
7. Kasotakis G, Stanfield B, Haines K, Vatsaas C, Alger A, Vaslef SN, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) after trauma: Improving incidence, but increasing mortality. *Journal of critical care*. 2021;64:213-8.
8. Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, Weiss NS, Caldwell E, Rubenfeld G. Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Critical care medicine*. 2004;32(2):327-31.
9. Ketali LH, Grum CM. C3a and adult respiratory distress syndrome after massive transfusion. *Critical care medicine*. 1986;14(12):1001-3.
10. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*. 2016;315(8):788-800.
11. Bienvenu OJ, Friedman LA, Colantuoni E, Dinglas VD, Sepulveda KA, Mendez-Tellez P, et al. Psychiatric symptoms after acute respiratory distress syndrome: a 5-year longitudinal study. *Intensive care medicine*. 2018;44(1):38-47.
12. Siegel MD, Siemieniuk R, Parsons P, Guyatt G. Acute respiratory distress syndrome: supportive care and oxygenation in adults. *Uptodate com*. 2020.
13. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000420.
14. Soto GJ, Kor DJ, Park PK, Hou PC, Kaufman DA, Kim M, et al. Lung Injury Prediction Score in Hospitalized Patients at Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(12):2182-91.
15. Feret W, Nalewajska M, Wojczyński Ł, Witkiewicz W, Kłos P, Dziechciejko V, et al. Pentoxifylline as a Potential Adjuvant Therapy for COVID-19: Impeding the Burden of the Cytokine Storm. *J Clin Med*. 2021;10(22).
16. Mokra D, Mokry J. Phosphodiesterase Inhibitors in Acute Lung Injury: What Are the Perspectives? *Int J Mol Sci*. 2021;22(4).
17. Guerrero A. A2A Adenosine Receptor Agonists and their Potential Therapeutic Applications. *An Update. Curr Med Chem*. 2018;25(30):3597-612.
18. Milne GR, Palmer TM. Anti-inflammatory and immunosuppressive effects of the A2A adenosine receptor. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:320-39.
19. Deree J, Martins J, de Campos T, Putnam JG, Loomis WH, Wolf P, et al. Pentoxifylline attenuates lung injury and modulates transcription factor activity in hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 2007;143(1):99-108.
20. Bajwa EK, Malhotra CK, Thompson BT, Christiani DC, Gong MN. Statin therapy as prevention against development of acute respiratory distress syndrome: an observational study. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1470-7.
21. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH, 3rd. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg*. 1985;120(5):536-40.
22. Schein RM, Bergman R, Marcial EH, Schultz D, Duncan RC, Arnold PI, et al. Complement activation and corticosteroid therapy in the development of the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1987;91(6):850-4.
23. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1987;92(6):1032-6.
24. Bajwa EK, Malhotra CK, Thompson BT, Christiani DC, Gong MN. Statin therapy as prevention against development of acute respiratory distress syndrome: an observational study. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1470-7.

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(5):798-805.

*Original Article***Investigating the effect of pentoxifylline administration on the occurrence of Acute Respiratory Distress Syndrome and some Vital Signs in trauma patients**

Received: 10/11/2024 - Accepted: 23/02/2025

Vahid Jomehzadeh¹
Mohammad Etezadpour^{2*}¹ Assistant Professor, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.² Assistant Professor, Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Email: EtezadpourM@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Inflammation plays an important role in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Due to the mechanisms of effectiveness of Pentoxifylline in inflammatory processes and animal studies that have been performed in this field and because of the lack of human study on the effectiveness of preventive administration of pentoxifylline in patients with ARDS, the present study investigated the effects of preventive administration of pentoxifylline in trauma patients prone to ARDS.

Methods: 62 traumatic patients prone to ARDS who fulfilled inclusion and exclusion criteria entered the study. These patients triple blind and are randomly divided into treatment group and placebo. The preventive effect of pentoxifylline was investigated on the incidence of Acute respiratory distress syndrome in patients admitted to the Kamyab Hospital in Mashhad. The treatment group received 400 mg of pentoxifylline and the control group received placebo for one week. Before the intervention and during one week some factors were measured such as heart rate, blood pressure, respiration rate, and continuous pulse oximetry, CRP, PO₂, PCO₂ and PH. Finally, the obtained data were analyzed by SPSS software.

Results: Based on our results, heart rate in treatment group was significantly lower than placebo group ($p < 0.05$). Also, PO₂ level was remarkably higher in treatment group ($p < 0.05$). Trend changes on respiratory rate ($p > 0.05$), CRP ($p > 0.05$), PH ($p > 0.05$), PCO₂ ($p > 0.05$), respiration rate ($p > 0.05$), HCO₃ ($p > 0.05$), Systolic blood pressure ($p > 0.05$) and SPO₂ ($p > 0.05$) did not show significant differences between the two groups.

Conclusion: According to this study, it was found that pentoxifylline had positive effect on the prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in trauma patients, for achieving more details; a study with a larger sample size is needed.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome, Pentoxifylline, Vital Signs.

Acknowledgement: There is no conflict of interest