اثر همودینامیک تیوپنتون و میدازولام هنگام القای بیهوشی در بیماران عروق کرونر

محمد صوفی آبادی[1]
۱- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

یافته / دوره هفتم / شماره ۲ / تابستان ۸۴ / مسلسل ۲۵

چکیده

دریافت مقاله: ۸۳/۱۱/۱۳، پذیرش مقاله: ۸۴/۳/۸

*** مقدمه:** القای بیهوشی در بیماران قلبی به علت شرایط بیمار و نیز اثرات قلبی ـ عروقی داروهای هوشبر خطر بیشتری داشته و حفظ ثبات همودینامیک در این بیماران از اهمیت خاصی دارد. به نظر می رسد داروی میدازولام ثبات قلبی ـ عروقی مناسبی را هنگام القای بیهوشی فراهم می کند. این مطالعه به منظور مقایسه اثر همودینامیک میدازولام با داروی هوشبر وریدی تیوپنتون در بیماران قلبی انجام شد.

*** مواد و روش ها:** تعداد ۶۰ بیماری که عمل بای پس عروق کرونر داشتند و در کلاس ۲و۳ (ASA) بیهوشی بودند به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. در هر گروه، پیش مداوا با داروها و دوزهای یکسان انجام گرفت؛ سپس درگروه اول تیوپنتون با دوز mg/kg ۵ و در گروه دوم میدازولام با دوز mg/kg ۰/۲۵ به همراه ساکسینیل کولین (mg/kg ۱/۵) تجویز و آنگاه لوله گذاری داخل نای انجام شد. ضربان قلب و فشارخون شریانی بیماران در زمان های قبل (پایه) و پس از القای بیهوشی و بلافاصله پس از لوله گذاری ۳، ۵ و ۸ دقیقه پس از لوله گذاری اندازه گیری شد.

*** یافته ها:** نتایج نشان داد که تجویز هر دو دارو هنگام القای بیهوشی موجب کاهش فشار خون و تغییرمختصر سرعت ضربان قلب شد، همچنین در زمان لارنگوسکپی و لوله گذاری، فشار خون و ضربان قلب در هر دو گروه افزایش یافت که این تغییرات در گروه میدازولام اندکی کمتر بود.

*** نتیجه گیری:** یافته های فوق نشان می دهد که میدازولام اثرات همودینامیکی مشابه تیوپنتون دارد. میدازولام، بنزودیازپین کوتاه اثر، حلال در آب و بدون درد است و التهاب زایی وریدی و شروع اثر نسبتا سریعی دارد و می توان آن را در بیمارانی که منع مصرف تیوپنتون دارند، جایگزین نمود.

واژه های کلیدی: تیوپنتون ،میدازولام ، تغییرات همودینامیک، القای بیهوشی

آدرس مکاتبه: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی شهید بابائی
پست الکترونیک: Mohasofi@yahoo.com

مقدمه

تغییرات قلبی ـ عروقی که با القای بیهوشی و یا هنگام لوله گذاری داخل نای ایجاد می شوند، این مرحله از بیهوشی را حساس و مخاطره آمیز کرده است؛ زیرا تجویز اغلب داروهای هوشبر وریدی و نیز انجام عمل لارنگوسکپی و لوله گذاری درون نای که در شروع بیهوشی عمومی صورت می گیرد، از طریق تحریک سیستم اتونوم، درجاتی از نوسان ضربان قلب و فشار خون را سبب می شود که این تغییرات در افراد سالم معمو لا قابل تحمل است؛ اما در بیماران دچاربیمارهای عروق کرونر، عروق مغزی وتنگی شدید آئورت و نیز درافرادی که ذخیره قلبی اندکی دارند خطرناک است و احتمال آسیب و مرگ و میر را افزایش می دهد (۱).

در بیماران قلبی امکان تغییرات ناگهانی و سریع وضعیت همودینامیک به علت بیماری زمینه و دستکاری مستقیم سیستم گردش خون وجود دارد. مهم ترین راه برای کاهش تغییرات همودینامیک در شروع بیهوشی این افراد ،انتخاب داروی مناسب با شرایط بیمار است. به علاوه، ایجاد بی دردی عالی و عمق کافی بیهوشی قادر است از تحریک سیستم اتونوم به میزان قابل توجهی بکاهد(۲).

تیوپنتون (نسدونال-تیوپنتال سدیم) داروی استاندارد و رایجی است که از آن برای ایجاد بیهوشی سریع وریدی استفاده می شودکه البته داروی کاملا ایده الی نیست و نمی تواند مانع از بروز تغییرات همودینامیک شود؛ برای مثال مشاهده شده است که تجویز آن به افرادی که اختلال عمل میوکارد دارند، موجب تضعیف بیش از پیش عملکرد قلبی می شود(۳). از طرف دیگر در بیماران حساس به باربیتورات و یا در پورفیریا هم منع مصرف دارد و نیز تجویز آن به افراد آسمی و بیمارانی که دچارکمبود حجم داخل عروقی یا بیماری پیشرفته عروق کرونر هستند، توصیه نمی شود (۱،۲).

بنابر این، در دهه های اخیر تلاش های فراوانی صورت گرفته است تا داروهای جدید و مطمئن تری تولید و توصیه شوند تا ثبات قلبی ـ عروقی بیشتری را فراهم آورند . بنزو دیازپین ها از جمله داروهایی هستند که معمولا در بیهوشی مورد استفاده می شوند و پر مصرف ترین آنها دیازپام، میدازولام و لورازپام است . این داروها علاوه بر آرام بخشی اثرات مفیدی از قبیل فراموشی آینده نگر، حداقل تضعیف تهویه و دستگاه گردش خون، ضد تشنج، نادر بودن وابستگی فیزیکی و واکنش های آلرژیک و داشتن آنتاگونیست انتخابی دارند (فلومازنیل) (۱،۴).

مطالعات متعددی نشان داده است که داروی میدازولام در مقایسه با تیوپنتون در افرادی که بیماری زمینه ای ندارند ، ثبات همودینامیک بهتری بروز می دهد (۱،۵،۶) میدازولام، بنزودیازپین کوتاه اثری با ویژگی حلالیت در آب، بدون درد و التهاب زایی وریدی وشروع اثر نسبتا سریع است(۴،۷).

از آنجایی که حفظ وضعیت ثابت همودینامیک در بیماران قلبی از اهداف مهم بیهوشی صحیح و مطمئن است، لذا شناسایی کامل اثرات قلبی ـ عروقی داروهای جدید از ضروریات است و هدف این مطالعه نیز بررسی اثرات همودینامیک میدازولام در بیماران قلبی و مقایسه آن با داروی رایج القای بیهوشی یعنی تیوپنتون از طریق اندازه‌گیری تعداد ضربان قلب و فشار خون شریانی است.

مواد و روش ها

این مطالعه نیمه تجربی بر روی شصت بیمار دچار بیماری عروق کرونرکه در بیمارستان دکتر شریعتی تهران برای انجام جراحی بای پس بستری شده بودند، انجام گرفت . بیماران در سنین چهل تا شصت سالگی و در کلاس ۲و۳ (ASA) از نظر بیهوشی قرار داشتند. کلیه افراد روز قبل از عمل توسط متخصص بیهوشی معاینه شدند و در صورت فقدان رضایت و یا وجود سایر بیماری های سیستمیک یا زمینه ای از مطالعه خارج شدند.

بیماران به شکل تصادفی به دو گروه سی نفری تقسیم شدند. برای هر فرد پس از قرار گرفتن روی تخت عمل، مانیتورینگ ها ی پالس اکسیمتری وECG انجام گردید. فشارخون شریانی و سرعت ضربان قلب نیز از طریق کارگذاری

کاتـتر درون شـریان رادیال دست راست و به طور اتوماتیک توسط دستگاه اسیلومتر(S&W مدل ۳۵/۸۰۲۱ دانمارک) اندازه گیری و ثبـت شـد. در کلـیه افـراد، القای بیهوشی بدین صورت بود که ۵

mg

µg/kg

mg/kg

mg/kg

mg/kg

کمـ

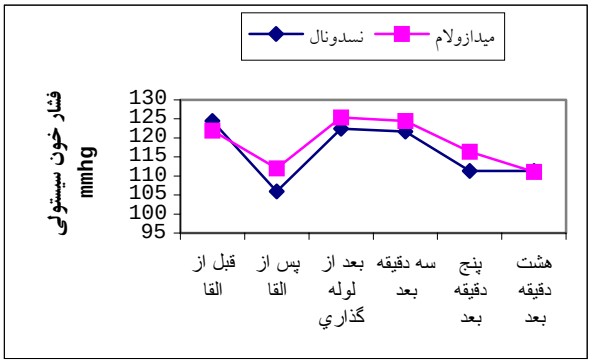
گذاشـته شـدند). آنگـاه پانکرونـیوم بـه عنوان شل کننده عضلانی (۰/۰۷ mg/kg) تـزریق شـد و بیهوشـی با هالوتان ۱ MAC، و اکسـیژن ـ نیتروس اکسید ۵۰/۵۰ ادامه یافت. ضربان قلب و فشار خـون سیسـتولی و دیاسـتولی بیماران بعد از تجویز پیش دارو (به عنوان میزان پایه) و در زمان های بلافاصله پس از القای بیهوشی ، بلافاصـله پـس از لولـه گـذاری و ۳، ۵ و ۸ دقیقه بعد از آن اندازه گیری و ثبت گردید.

در ادامه، داده ها با آزمون های T استیودنت و تحلیل واریانس یک طرفه و تکمیلی تحلیل شدند. در کلیه آزمون ها حداکثر خطای ۰/۰۵ پذیرفتنی بود. کلیه داده ها به صورت میانگین نشان داده شده است.

یافته ها

۱-

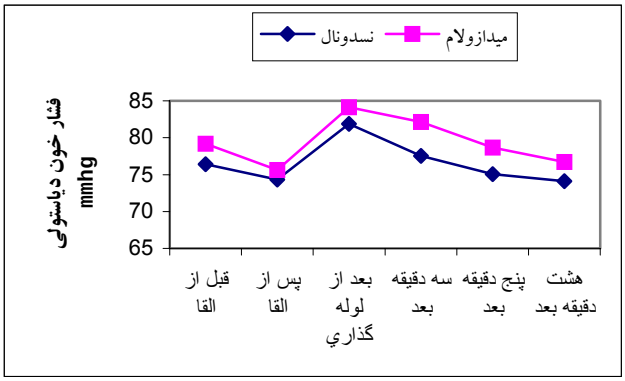
پـس از تجویـز پیش دارو، فشار خون سیستولی(پایه) در گـروه تیوپنـتون ۱۵mmhg ±۱۲۴/۴۳ و در گروه میدازولام ۱۲۱/۹۴±۱۷ mmhg بودکـه بـا القـای بیهوشی، فشار خون سیسـتولی در هر دو گروه کاهش یافت(تیوپنتون۱۶mmhg± ۱۰۵/۹ و مـیدازولام ۱۱۲/۰۳±۱۸ mmhg) که در مقایسه بـا مـیزان پایـه معنـی دار بـود(بـه ترتیب۰/۰۵و۰/۰۱>P). با لارنگوسـکوپی و لولـه گـذاری فشـار خـون سیسـتولی افزایش سـریعی یافـت ولـی چندان از حد پایه خود فراتر نرفت و این مـیزان افـزایش معنی دار نبود.در ادامه فشار خون در دو گروه بـه تدریـج دچارکـاهش نسـبی شد که اهمیت آماری نداشت (نمودار ۱).



نمودار شماره ۱ـ تغییرات فشار خون سیستولی در دو گروه تیوپنتون و میدازولام

۲- اثر تیوپنتون و میدازولام بر فشار خون دیاستولی:

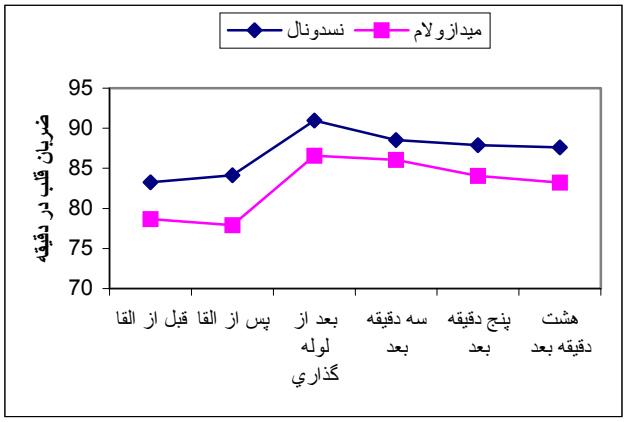
فشار خون دیاستولی (پایه) قبل از القای بیهوشی در گروه تیوپنتون ۷۶/۴±۱۰mmhg و در گـروه مـیدازولام ۷۹/۲±۶ mmhg بود. با القای بیهوشی فشار خون دیاستولی در هر دو گروه کاهش نسبی یافت و در گروه تیوپنـتون به۷۴/۳±۶mmhg و در گروه میدازولام به ۷۵/۶۳±۸ mmhg رسـید کـه اهمیـت آماری نداشت . با لارنگوسکوپی و لوله گذاری فشار خـون دیاستولی افزایش یافت (تیوپنتون ۸mmhg ±۸۱/۸ و میدازولام ۸۴/۱۳±۵ mmhg) کـه ایـن مـیزان افـزایش هـم معنی دار نبود. در زمانهـای بعدی فشار خون دیاستولی در دو گروه بتدریج کاهش یافت که از نظر آماری معنی نبود (نمودار ۲).



نمودار شماره ۲ـ تغییرات فشار خون دیاستولی در دو گروه تیوپنتون و میدازولام

۳- اثر تیوپنتون و میدازولام بر سرعت ضربان قلب:

قبل از القای بیهوشی میانگین ضربان قلب (پایه) در گروه تیوپنتون ۸۳/۲۶±۱۰beats/min و در گروه میدازولام ۷۸/۶۶±۱۱beats/min بود. با القای بیهوشی تعداد ضربان قلب در گروه تیوپنتون به۸۴/۱۳±۸beats/min افزایش و در گروه میدازولام تقریبا ثابت ماند(۷۷/۹± ۵beats/min) که این تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود. با لارنگوسکوپی و لوله گذاری ضربان قلب در هر دو گروه افزایش یافت (گروه تیوپنتون beats/min ۱۰ ±۹۰/۹۶ و گروه میدازولام ۸۶/۵۶±۷beats/min) که در هر دو گروه در مقایسه با میزان پایه معنی دار بود(P<۰/۰۵). در زمان های بعدی ضربان قلب در دو گروه کاهش تدریجی داشت که اهمیت آماری نداشت (نمودار ۳).



نمودار شماره ۳ـ تغییرات ضربان قلب در دو گروه تیوپنتون و میدازولام

بحث

یافته های این تحقیق بر تغییرات همودینامیک دو داروی هوشبر وریدی تیوپنتون و میدازولام هنگام القای بیهوشی در بیماران قلبی تأکید دارد. الگوی این تغییرات در دو گروه تقریبا مشابه است. نوسانات همودینامیک ناشی از تجویز این دو دارو نسبتا خفیف بوده که در این بین اثر میدازولام نسبت به تیوپنتون، تدریجی و کوتاه تر است .در مجموع میزان تغییرات مورد سنجش در مراحل مختلف پس از القای بیهوشی در مقایسه با حد پایه قابل قبول برآورد گردید.

در مطالعه ای مشابه با تحقیق حاضر، از این دو دارو برای بیماران قلبی (کلاس چهار *ASA*)به منظور تسهیل عمل آنژیوگرافی استفاده شد. در این بیماران تغییرات فشار خون و ضربان قلب دو گروه تفاوت چشمگیری نداشت ولی شیوع آپنه در گروه میدازولام کمتر بود(۸).

در تحقیق دیگری از پروپوفل ، میدازولام ، تیوپنتون و اتومدیت برای ایجاد بیهوشی سبک در افراد نیازمند کاردیوورژن استفاده گردید. نتایج حاصله حاکی از آن بود که همه داروها به جز اتومدیت موجب افت فشار خون شدند ،هر چند که این دارو عوارضی از قبیل درد تزریق و میوکلونوس را بروز داد، پروپوفل نیزکاهش فشار خون عمیق تری را سبب شد و اثر همودینامیک میدازولام در این بیماران شبیه تیوپنتون بود(۹).

هم چنین در پژوهشی دیگر، آثار همودینامیکی میدازولام و تیوپنتون در گروهی از کودکان مقایسه گردید و درآن میزان بی خطری هر دو دارو یکسان ارزیابی شد هر چند که شروع اثر و بیداری میدازولام نسبت به تیوپنتون کندتر بود(۱۰).

در مطالعه مشابهی به کودکان نیازمند عمل توموگرافی، این دو دارو به منظور ایجاد آرام بخشی عمیق استفاده شد که هر دو دارو پس از تجویز ضربان قلب ، فشار خون سیستولی و میزان اکسیژناسیون خون را کاهش دادند که البته دامنه این تغییرات در گروه میدازولام اندکی کمتر بود(۱۱).

البته در این زمینه می توان به مطالعات تجربی هم اشاره نمود. در یک بررسی ، اثر اینوتروپ هوشبرهای وریدی بر عضله ایزوله دهلیز که از ۱۶ بیمار تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر بدست آمده بود، آزمایش شد. نتایج حاکی از آن بود که هیچ کدام از داروها به جز تیوپنتون در غلظت مورد استفاده بالینی خود، سبب مهار قدرت انقباض عضله دهلیزی نشدند و در این بین اثر تضعیفی تیوپنتون از بقیه بیشتر و اثر منفی کتامین از همه کمتر بود(۱۲).

در کاری نسبتا مشابه، پاسخ مستقیم میوکارد و جریان خون کرونر مطالعه شد. همه داروهای رایج هوشبر وریدی باعث کاهش سرعت ضربان ،سرعت هدایت دهلیزی ـ بطنی ، قدرت انقباض و میزان مصرف اکسیژن شدند که در غلظتهای مساوی اثر تضعیفی میدازولام کمی از تیوپنتون و کتامین بیشتر بود؛ ولی در مقادیرلازم برای القای بیهوشی اثر تضعیفی تیوپنتون از میدازولام ،کتامین و اتومدیت بیشتر می شد(۱۳).

در نمونه تجربی دیگری، از طریق خونگیری سریع، هیپوولمی حاد القا و سپس وضعیت همودینامیک مورد ارزیابی قرار گرفت. متعاقب خونگیری و کاهش ۳۰ درصد از حجم خون اندیس و برون ده قلب و فشار و اکسیژن خون شریانی کاهش و ضربان قلب و مقاومت محیطی افزایش یافت. القای بیهوشی با همه داروها موجب افت فشارخون سیستولی شد ، میدازولام در مقایسه با پروپوفل و تیوپنتون افت فشار متوسط شریانی و دیاستولی کمتری را سبب گردید، در مجموع پروپوفل ناپایداری همودینامیک عمیق تری در پی داشت و تجویز دوز کم کتامین یا میدازولام و یا تیوپنتون آثار بهتری را به همراه داشت (۱۴).

نتایج حاصل از تحقیقات مورد اشاره شده با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد، البته در برخی دیگر ازمطالعات، میدازولام اثرات همودینامیکی بهتری از تیوپنتون نشان داده است که برای مثال به دو مورد آن اشاره می کنیم: برای القای بیهوشی در بیمارانی که تنگی دریچه میترال داشتند از این دو دارو به صورت تیتراسیون دوز استفاده شد. نتایج نشان داد که پس از تجویز داروها افت فشار متوسط شریانی گروهی که تیوپنتون گرفتند از گروه میدازولام و افزایش آن پس از لوله گذاری بسیار بیشتر بود ، مضافا این که سرعت ضربان هم در گروه تیوپنتون قبل و بعد از لوله گذاری داخل نای از گروه دیگر بیشتر شد(۶).

هم چنین از این دو دارو برای ۱۹ بیمار کاندید جراحی ستون فقرات استفاده و مشاهده شد که القای بیهوشی با ترکیب میدازولام و الفنتانیل نوسانات کمتر فشار خون و ضربان قلب را نسبت به استفاده از ترکیب تیوپنتون و الفنتانیل در پی دارد (۵).

اخیراگروهی از متخصصان عنوان می کنند که مصرف ترکیبی این دو دارو، بیهوشی سریع و نرمی را ایجاد و ثبات قلبی ـ عروقی مناسب تری را در مقایسه با مصرف فقط یکی از آنها فراهم آورده و راه هوائی بیماران را بهتر حفظ می نماید (۱۵).

البته تفاوت های ملاحظه شده در تحقیقات مختلف ممکن است به علت نوع و مقدار پیش داروها ، سن افراد، دوز داروهای هوشبر، شرایط فیزیکی و روحی ـ روانی قبل از عمل و تفاوت های ژنتیکی در پاسخ به داروها باشد(۲).

آثار فارماکولوژیک این دو دارو بر سیستم عصبی از طریق گیرنده های گاباA صورت می گیرد که ماهیتا کانالی برای کلر است و با افزودن تواتر و یا طولانی کردن مدت باز ماندن این کانال ها، نورون های پس سیناپسی مربوط را هیپرپلاریزه و مهار می کنند. اصلی ترین محل اثر این داروها تشکیلات مشبک مغز است که درجه هشیاری را تنظیم می کنند به علاوه این مواد با اثر بر مرکز وازوموتور در ساقه مغز، تون سمپاتیک رگی را کاهش می دهند و با گشاد کردن عروق محیطی باعث افت فشار خون می شوند. در پی آن رفلکس بارورسپتوری فعال شده و ضربان قلب تسریع می گردد، اغلب اثر اینوتروپ منفی باربیتورات‌ها تحت تأثیر این رفلکس در بدن مخفی می ماند(۱،۲).

نتیجه گیری

به طور خلاصه در این تحقیق، دو دارو آثار همودینامیک مشابه داشتند که برای بیماران قابل تحمل بود و بر نتایج بیهوشی وجراحی هم تأثیر منفی نگذاشت. میدازولام داروی مطمئن و مؤثری است که می توان آن را به جای تیوپنتون در بیماران قلبی به ویژه در مواردی که نمی توان از تیوپنتون استفاده نمود، به کار برد.

تشکر و قدردانی

از آقایان دکتر خوبی و دکتر مهرآئین و سایر افرادی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند، کمال تشکر و امتنان را داریم.

References

1. Miller RD: Anesthesia ,fifth ed, chercill livingstone,2000:209-272,1228,1605-1622
2. Robert KS.Anesthesia and co-existing disease ,3th ed, , chercill livingstone, 1993: 12-15, 188-190
3. Huettemann E, Junker T, Chatzinikolaou KP, Petrat G, Sakka SG, Vogt L and et al. The influence of anthracycline therapy on cardiac function during anesthesia. Anesth Analg. 2004 Apr; 98(4): 941-7
4. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. Pharmacotherapy. 1985 May-Jun; 5(3): 138-55
5. Castor G, Altmayer P, Biro G. The behavior of the stress hormones cortisol, somatotropin (STH) and prolactin during anesthesia induction with midazolam-alfentanil in comparison with thiopental, Anaesthesiol Reanim. 1993; 18(2): 44-50
6. Dahlgren G, Settergren G, Ribeiro A, Brodin LA. Changes in left ventricular diameter during intravenous induction of anesthesia. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1993 Aug; 7(4): 399-401
7. Suzer O ,Koseogla S. Midazolam a safe agent by comparison with thiopental on arrhythmia in ischemia and reperfusion conditions in isolated perfused rat hearts , pharmacol Resl, 1998; 37(6): 481-8
8. Tamayo E. Cardiorespiratory evaluation of midazolam and thiopental during their use in patients undergoing translumbar aortography in decubitus prone position and ASA IV. Rev Esp Anestesiol Reanim, 1993 May-Jun; 40(3): 119-24
9. Canessa R, Lema G, Urzua J, Dagnino J, Concha M. Anesthesia for elective cardioversion: a comparison of four anesthetic agents. J Cardiothorac Vasc Anesth 1991 Dec; 5(6): 566-8
10. Mathew PJ, Ravishankar M, Badhe A, Hemavathy B, Mathew JL. Comparison of induction and recovery characteristics of intravenous midazolam and thiopentone in paediatric halothane general anaesthesia. Acta Paediatr 2003 Oct; 92(10): 1211-3
11. Alp H, Orbak Z, Guler I, Altinkaynak S. Efficacy and safety of rectal thiopental, intramuscular cocktail and rectal midazolam for sedation in children undergoing neuroimaging. Pediatr Int. 2002 Dec; 44(6):628-34
12. Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, den Hertog A. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. Anesthesiology. 1996 Eb; 84(2):397-403
13. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. Anesth Analg, 1992 Apr;74(4):547-58
14. Errando CL, Valia JC, Sifre C. Cardiocirculatory effects of intravenous anesthetic induction in an experimental model of acute hypovolemia, Rev Esp Anestesiol Reanim. 1998 Oct; 45(8):333-9
15. Khan MA, Khan A. Midazolam and thiopentone co-induction: looking for improvement in quality of anaesthesia. J Pak Med Assoc 2003 Nov; 53(11): 542-7