● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال دوم ، شمارهٔ ۲ پی‌درپی (۶) ، صفحه ۲۷ الی ۳۲ ، بهار ۱۳۷۹

مقایسه اثرات همودینامیک میدازولام با تیوپنتال سدیم در القاء بیهوشی

دکتر ابراهیم علیجانپور [۱] ، دکتر سیدمظفر ربیعی [۱] ، دکتر صدیقه میرشکاری [۲]
۱- استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- متخصص بیهوشی

سابقه و هدف: هر چند تیوپنتال سدیم (نسدونال) داروی نسبتاً ایده‌آلی برای القاء بیهوشی می‌باشد، ولی اکثراً در این موارد سبب تغییراتی از جمله افت فشارخون می‌گردد. هدف این مطالعه مقایسه اثرات همودینامیک تیوپنتال سدیم و میدازولام (از خانواده بنزودیازپین‌ها) می‌باشد، تا در صورت لزوم بتوان آنرا جایگزین تیوپنتال سدیم نمود.

مواد و روشها: پنجاه بیمار در A.S.A.I (کلاس یک انجمن بیهوشی آمریکا) بطور تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم گردیدند که در هر دو گروه، پیش مداوا (premedication) با داروها و دوز یکسان بر حسب وزن بیمار انجام شد، در گروه اول بیهوشی با ۳-۵ mg/kg تیوپنتال سدیم همراه با ساکسینیل کولین و در گروه دوم با ۰/۲۵-۰/۳mg/kg میدازولام همراه با ساکسینیل‌کولین شروع شد و بعد از زمان لازم لوله‌گذاری داخل تراشه صورت گرفت، ضربان قلب و فشار خون در زمانهای خاص در هر دو گروه ثبت گردید و داده‌ها با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲۰٪ از بیمارانی که تیوپنتال سدیم دریافت کرده‌اند، افزایش ضربان قلب بیشتر از ۲۰ ضربه در دقیقه داشته که در گروه میدازولام ۱۲٪ بود و این تغییرات معنی‌دار بوده است($p=.000$). افزایش فشار خون سیستولی بیشتر از ۴۰mmHg از پایه بعد از لوله‌گذاری با تیوپنتال سدیم در ۲۴٪ افراد ($P=0/011$) و دو دقیقه بعد از لوله‌گذاری در ۲۰٪ افراد ($p=0/048$) معنی‌دار بوده که در گروه میدازولام چنین تغییراتی دیده نشد. داده‌ها نشان میدهند که تغییرات فشارخون و ضربان قلب در جهت افزایش یا کاهش با تیوپنتال سدیم بیشتر از میدازولام می‌باشد.

نتیجه گیری: نتایج بدست آمده از این بررسی و مطالعات دیگر مؤید تغییرات بیشتر وضعیت همودینامیک میدازولام از تیوپنتال سدیم می‌باشد، لذا در بیمارانیکه تغییرات همودینامیک بخصوص کاهش فشار خون در آنها خطرناک می‌باشد، مثل بیماران ایسکمیک قلبی (IHD) یا هیپوولمیک، ایندکشن تنها با میدازولام یا ترکیب میدازولام و تیوپنتال سدیم (به علت شروع اثر سریع) به صورت co-induction مفید است.

واژه‌های کلیدی: *تیوپنتال سدیم، میدازولام، فشار خون سیستول، فشار خون دیاستول، ضربان قلب.*

مقدمه

تقریباً تمام داروهای بیهوش کننده متداول وریدی (بجزکتامین) به درجاتی باعث افت فشارخون می‌شوند(۱) و یکی از پرخطرترین زمان برای شروع بیهوشی (Induction)، بخصوص هنگام لارنگوسکوپی و لوله گذاری داخل تراشه می‌باشد، که باعث ایجاد تغییرات شدید فشارخون و ضربان قلب می‌گردد(۲).البته این تغییرات ممکن است در بیماران سالم قابل تحمل باشد، اما در افراد با ظرفیت محدود قلبی، بیماری عروق

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.4.8]

کرونر، تنگی شدید دریچه آئورت و یا بیماران مغزی باعث صدمات جبران ناپذیر می‌گردد. در ضمن هرچه تغییرات همودینامیک در این افراد نسبت به پایه افزایش یابد، احتمال مرگ و میر بالا می‌رود(۳).

یکی از راههای کاهش این تغییرات همودینامیک، ایجاد عمق بیهوشی کافی با داروهای سریع‌الاثر وریدی است که می‌توانند بیهوشی سریع و راحت را در زمان کوتاه فراهم سازند(۲). با وجود اینکه امروزه داروی رایج برای شروع بیهوشی تیوپنتال سدیم می‌باشد، این دارو با ایجاد بیهوشی سریع و عمیق با تغییرات همودینامیک در محدوده خاص، اهداف بالا را برآورده می‌سازد. اما در مواردی مصرف تیوپنتال سدیم توصیه نمی‌شود، مثل بیماران آسمی که از نظر قلبی و عروقی وضعیت ثابت ندارند و یا در مواردی که تغییرات اندک فشارخون و ضربان قلب هم مطلوب نیست، (مثل افراد با بیماری پیشرفته عروق کرونر، شوک هیپوولمیک) و یا در مواردی مثل پورفیریا که تیوپنتال سدیم منع مصرف دارد(۴).

تلاشهای زیادی شده است تا از داروهایی استفاده شود که تغییرات همودینامیک کمتری ایجاد نموده، و برای بیماران بی‌خطر باشند. لذا در این مطالعه اثرات همودینامیک میدازولام که از دسته بنزودیازپین‌های کوتاه اثر با خواص محلول در آب، اثر سریع و بدون درد یا ترومبوفلبیت در هنگام تزریق و با تغییرات کم همودینامیک می‌باشد(۵) با اثرات همودینامیک تیوپنتال سدیم مقایسه شده تا امکان جایگزینی میدازولام با تیوپنتال سدیم در مواردی که مصرف آن ممنوع است، فراهم آید.

مواد و روشها

این بررسی بر روی ۵۰ بیمار در بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی بابل (شهید بهشتی و شهید یحیی‌نژاد) انجام گرفت. بیماران در سنین ۵۰-۱۶ سالگی بودند. این بیماران روز قبل از عمل بوسیله، متخصص بیهوشی معاینه شده و تمام افرادیکه سابقه بیماری زمینه‌ای، قلبی و عروقی، ریوی و یا درگیری سایر سیستمهای بدن داشته‌اند، از مطالعه خارج شدند. همه بیماران مورد مطالعه در A.S.A.I (کلاس یک انجمن بیهوشی آمریکا) قرار داشتند و به شکل تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم شدند. نوع عمل جراحی در مطالعه تأثیرگذار نبوده ولی افراد انتخاب شده همگی تحت اعمال جراحی زیر ۲ ساعت قرار داشتند. برای بیماران پس از قرارگرفتن روی تخت عمل مانیتورینگ‌های فشار خون، ECG، پالس‌اکسی‌متروکاینوگراف انجام گردید. در کلیه افراد از بنزودیازپین‌ها به عنوان ضد اضطراب و مرفین به عنوان ضد درد، لیدوکائین جهت کاهش استرس لارنگوسکوپی، بر اساس وزن بترتیب زیر تزریق شد:

در ابتدا به گروه اول، دیازپام (۵-۷mg) و به گروه دوم میدازولام (۱/۵-۲mg) به عنوان ضد اضطراب تزریق شد سپس به هر دو گروه ۷-۵ دقیقه قبل از بیهوشی مرفین (۰/۱mg/kg) به عنوان ضد درد داده شد و همچنین گالامین (۲۰mg) به عنوان دسیکولاتور دوز ۳ دقیقه قبل از بیهوشی تزریق شد. در ضمن ۹۰ ثانیه قبل از لوله گذاری هر دو گروه ۱-۱/۵mg/kg لیدوکائین دریافت کردند، سپس گروه اول با ۴-۵mg/kg تیوپنتال سدیم و گروه دوم با ۰/۲۵mg/kg میدازولام بیهوش شدند. بعد از شروع بیهوشی به کلیه بیماران ۲mg/kg ساکسینیل کولین تزریق گردید و پس از ۶۰ ثانیه تهویه با ماسک و اکسیژن ۱۰۰٪، لوله‌گذاری داخل تراشه در ظرف کمتر از ۱۵ ثانیه صورت گرفت. موارد مشکل یا بیمارانیکه لوله‌گذاری آنها بیش از ۱۵ ثانیه طول کشید از مطالعه خارج گردیدند. برای هر بیمار ضربان قلب ، فشار خون سیستولی و دیاستولی را در چهار زمان بعد از پیش مداوا (Premedication) به عنوان پایه، بلافاصله بعد از ایندااکشن، بلافاصله بعد از لوله‌گذاری و ۲ دقیقه بعد از لوله‌گذاری ثبت شد. در پایان، یافته‌ها به صورت جداول جداگانه برای هر دارو دسته‌بندی شده و با تست آماری ANOVA و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.4.8]

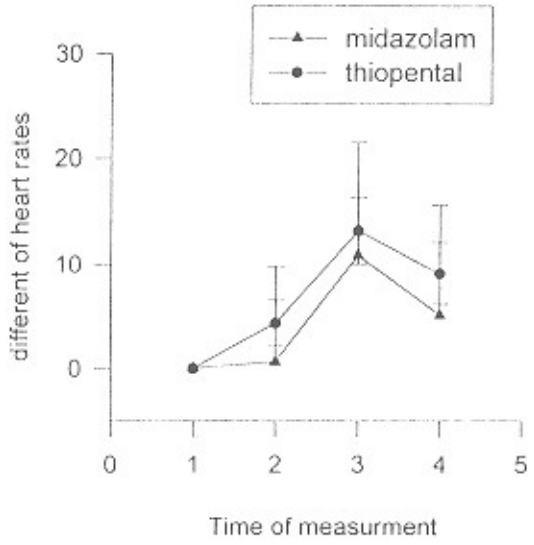
Mann-Whitney U test, t-test آنالیز گردیدند و تفاوت در هر نقطه بین داده‌ها با $p<0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

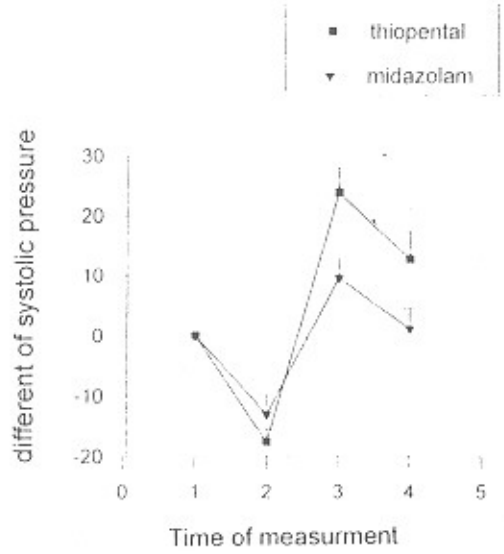
یافته‌های پس از ایندکشن نشان می‌دهند که ۱۶٪ بیمارانیکه میدازولام دریافت کردند، افزایش ضربان قلب بیشتر از ۱۰ ضربه در دقیقه را نسبت به پایه داشتند که در گروه تیوپنتال سدیم این افزایش ضربان قلب ۳۶٪ بود. اما پس از لوله گذاری ۶۴٪ بیماران با میدازولام افزایش ضربان قلب بیشتر از ۱۰ ضربه در دقیقه داشتند که در گروه تیوپنتال سدیم این تغییرات ۴۸٪ بود. دامنه تغییرات ضربان قلب در گروه تیوپنتال سدیم وسیع‌تر بود، بطوریکه افزایش ضربان قلب بیشتر از ۲۰ ضربه در دقیقه در گروه تیوپنتال سدیم ۲۰٪ ولی در گروه میدازولام ۱۲٪ دیده شد و تفاوت از نظر آماری بین دو گروه معنی‌دار بود ($p=0/000$). همچنین برگشت ضربان قلب به حالت اول (پایه) در گروه میدازولام سریع‌تر از تیوپنتال سدیم صورت گرفته است (نمودار ۱) و از نظر آماری بجز در مورد یادشده بالا در بقیه حالت‌ها مقایسه تغییرات ضربان قلب هر دارو با پایه خودش و یا یکدیگر معنی‌دار نبوده است.

با توجه به (نمودار ۲) تغییرات فشار خون سیستولی پس از ایندکشن در هر دو گروه برابر و حداکثر افت فشار خون ۴۰-۳۰mmHg در ۸٪ موارد هر گروه دیده شد، ولی پس از لوله گذاری افزایش فشار خون بیشتر از ۲۰mmHg در گروه میدازولام ۴۴٪ و در گروه تیوپنتال سدیم ۶۴٪ بود که البته در گروه تیوپنتال سدیم، افزایش فشار خون بیشتر از ۴۰mmHg در ۲۴٪ موارد هم دیده شد که بر اساس آنالیز واریانس بین داده‌ها، اختلاف فشار سیستولی در مرحله بلافاصله بعد از لوله‌گذاری با (۲۴/۹۴، ۳/۴۳ =۹۵٪CI و $p=0/011$) و دو دقیقه بعد از لوله گذاری با (۲۳/۰۷ و ۰/۱۳ =۹۵٪CI و $p=0/048$) معنی‌دار بوده‌است.

تغییرات فشارخون دیاستولی نیز با میدازولام کمتر از تیوپنتال سدیم بود (نمودار ۳). بطوریکه بلافاصله بعد از ایندکشن ۴٪ بیماران حداکثر افت فشارخون بیشتر از ۱۰mmHg داشته اما در گروه تیوپنتال سدیم این عدد به

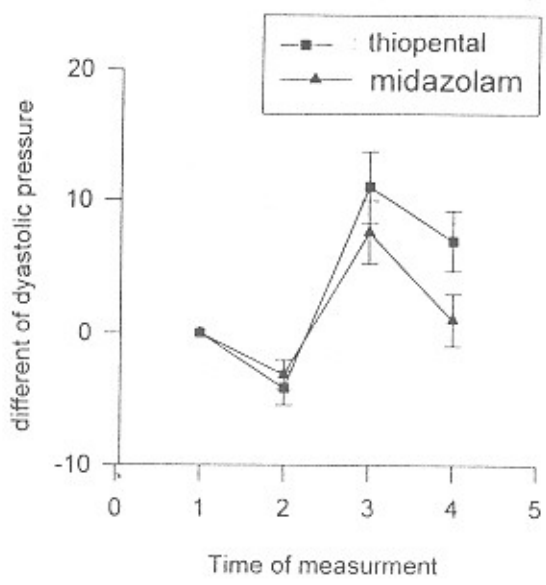


نمودار ۱. مقایسه میانگین تغییرات ضربان قلب ۲۵ بیمار در دو دارو(۱- زمان قبل از ایندکشن ۲- بلافاصله بعد از ایندکشن ۳- بلافاصله بعد از لوله‌گذاری ۴- دو دقیقه بعد از لوله گذاری).



نمودار ۲. مقایسه میانگین تغییرات فشار خون سیستولی ۲۵بیمار در دو دارو (۱- زمان قبل از ایندکشن ۲- بلافاصله بعد از ایندکشن ۳- بلافاصله بعد از لوله‌گذاری ۴- دو دقیقه بعد از لوله گذاری).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.4.8]



نمودار ۳. مقایسه میانگین تغییرات فشار خون دیاستولی ۲۵ بیمار در دو دارو (۱- زمان قبل از ایناکشن ۲- بلافاصله بعد از ایناکشن ۳- بلافاصله بعد از لوله‌گذاری ۴- دو دقیقه بعد از لوله گذاری).

۱۶٪ تغییر یافته است ولی پس‌از لوله‌گذاری افزایش فشار خون دیاستولی بیشتر از ۲۰mmHg درگروه میدازولام ۲۰٪ و در گروه تیوپنتال سدیم ۳۲٪ دیده شد که از نظر آماری این میزان تغییرات معنی‌دار نبود.

بحث

طبق این بررسی و منابع مختلف، اثر تیوپنتال سدیم بر روی سیستم قلبی- عروقی، دیلاتاسیون وریدی است که منجر به انباشته شدن خون در عروق محیطی می‌گردد و نیز قدرت انقباض میوکارد مختصری کاهش یافته و برون‌ده قلبی هم متناسب با آن افت پیدا می‌کند (۱۲و۱۰و۴).

همزمان با این موارد ضربان قلب تاحدی افزایش نشان می‌دهد، مقاومت عروق سیستمیک بدون تغییر باقی می‌ماند که در نهایت تیوپنتال سدیم با مکانیسم ذکر شده می‌تواند باعث کاهش فشار خون سیستولی گردد(۹و۸). همچنین تا زمانیکه بیمار هیپوکسیک و یا هیپرکربنیک نشود هیچگونه آریتمی با تیوپنتال رخ نمی‌دهد(۵). با افزایش ضربان قلب مصرف اکسیژن میوکارد نیز افزایش می‌یابد. بنابراین در تمام بیمارانیکه افزایش ضربان قلب و کاهش پره‌لود برای آنها خطرناک است مثل بیماران ایسکمیک قلبی، تامپوناد، شوک و هیپوولمی شدید، این دارو باید با احتیاط مصرف شود(۱۹و۱۵و۱).

اگر افت فشارخون دیاستول به حدی باشد که جریان خون کرونر کاهش یابد، برای بیماران کرونری بسیار خطرناک است(۱۹-۱۶). میدازولام اثرات ناچیزی بر فشار خون و ضربان قلب دارد و با توجه به یافته‌های این مطالعه و مطالعات دیگر (۲۰و۱۷و۱۱) افت فشار خون دیاستولی در مقایسه با تیوپنتال سدیم کمتر بوده و بنابراین میدازولام را حتی می‌توان در بیماران با تنگی شدید آئورت برای القاء بیهوشی بکار برد (۷و۶). برون ده قلبی و حجم ضربه‌ای با میدازولام حدود ۱۵-۱۰٪ کاهش می‌یابد و مقاومت عروق سیستمیک بدون تغییر باقی می‌ماند و برخلاف تیوپنتال سدیم مصرف اکسیژن میوکارد حدود ۳۴٪ کاهش یافته و قدرت انقباض میوکارد تغییر نمی‌کند. لذا با توجه به تغییرات کم بر روی جریان خون کرونر میدازولام در بیماران ایسکمیک بی‌خطر می‌باشد(۴).از سوی دیگر در القاء بیهوشی با میدازولام بیماران دیرتر بیهوش می‌شوند که در این بررسی تغییرات ضربان قلب بعد از لوله گذاری در افرادیکه میدازولام گرفته‌اند نسبت به تیوپنتال سدیم بیشتر بودند و همچنین نتایج مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۴ صورت گرفته نشان می‌دهد که افزایش ضربان قلب با میدازولام در مقایسه با تیوپنتال سدیم بعد از لوله گذاری به دلیل تأخیر در شروع بیهوشی بوده است (۱۱)، که این امر در موارد اورژانسی که نیاز به القاء سریع بیهوشی و لوله گذاری می‌باشد مشکل‌ساز است (۴و۲).

بررسیهای دیگری نشان می‌دهدکه تیوپنتال سدیم اثر اینوتروپ منفی بر روی قلب و عروق دارد ولی میدازولام این دپرسیون را ندارد (۱۸و۱۰).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.4.8]

تیوپنتال سدیم با توجه به اثرات بارزی که بر روی CNS در جهت کاهش ICP (فشار داخل مغز) و CBF (جریان خون مغزی) دارد به عنوان بهترین انتخاب در القاء بیهوشی بیماران جراحی اعصاب و بخصوص در بیماران مبتلا به ضایعات فضاگیر CNS و ضربه مغزی مطرح است (۱۴و۱۳). البته میدازولام می‌تواند جایگزین خوبی برای تیوپنتال سدیم در بیماران آسمی که از نظر همودینامیک وضعیت ثابتی ندارند و یا در بیماران پورفیریا که تیوپنتال سدیم کنتراندیکاسیون دارد، باشد (۱۹و۳).

نتایج این مطالعه و مطالعات دیگر نشان‌دهنده تثبیت بهتر وضعیت همودینامیک (فشار خون و ضربان قلب) توسط میدازولام در مقایسه با تیوپنتال سدیم است (۱۸و۷). امروزه با توجه به خواص هر یک از داروهای مذکور و محاسن و معایب هر کدام از این داروها در بیماران با شرایط خاص بحرانی می‌توان از روش co-induction بهره گرفت (۴) و با استفاده از دوز مناسب تیوپنتال، خواب را سریعاً القاء نموده (۲) و نیز ترکیب آن با میدازولام اثرات نامطلوب ناشی از تیوپنتال سدیم را در اثر تغییرات همودینامیک از بین برد.

پیشنهاد

در بیماران الکتیو و در شرایطی که مصرف تیوپنتال محدودیت دارد از میدازولام می‌توان به عنوان جایگزین تیوپنتال سدیم استفاده نمود و در حالتهای اورژانسی که باید القاء بیهوشی سریع باشد از ترکیب دو دارو (co-induction) می‌توان بهره گرفت.

تقدیر و تشکر

سپاس و تشکر فراوان از آقای دکتر علی‌اکبر مقدم‌نیا معاون محترم پژوهشی دانشگاه و کلیه سرورانی که ما را در این تحقیق یاری کرده‌اند.

****

References

1. Errando CL, Valia JC. Cardiocirculatory effects of intravenous anesthetic induction in an experimental model of acute hypovolemia. Rev ESP Anesth Reanim 1998; 45(8): 333-9.

2. Sivilotti ML, Ducharme J, Randomized, double-blind study on sedative and hemodynamics during rapid-seguence intubation in the emergency department: The SHRED study. Ann Emerg Med 1998; 31(3): 313-24.

3. Remmer H. The role of the liver in drug metabolism. Am J Med 1970; 49: 617-29.

4. Ronald DM. Anesthesia, fifth ed, 2000; 217-219 & 251-253.

5. Suzer O, Koseogla S, Senses V. Midazolam's a safe agent by comparison with thiopental on arrhythmia in ischemia and reperfusion conditions in isolated perfused rat hearts. Pharmacol Res 1998; 37(6): 461-8.

6. Croughwell N, Reves JG, Hawkins E. Cardiovascular changes after midazolam in patients with aortic stenosis : Effect of nitrouse oxide. Anesth Analg 1988; 67: 21-5.

7. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT et al. Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patient with ischemic heart disease. Anest Analg 1981; 60: 802-9.

8. Rouby JJ, Andreev A, leger P et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans sith

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.4.8]

artificial Heart Anesthesiology 1991; 75: 32-42.

9. Nishigema T, Hanaoka K. Anesthesia induction for larngeal mask insertion -comparison of propofol with midazolam and propofol with thiopental. Masui 1997; 49(2): 188-92.

10. Gelissen HP, Epenma AH, Henning RH et al. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate and ketamine on isolated human atrial muscle. Anesthesiol 1996; 84: 397-403.

11. Crawford ME, Carl P, Andersen et al: Comparison between Midazolam & thiopentone - based balanced Anaesthesia, 1984; 56: 156-9.

12. Komai H, Rusy BF. Effect of thiopental on ca releasefrom sarcoplasmic reticulum in intact myocardium anesthesiology 1994; 87: 946-52.

13. Nor NB, Fox MA, Metcalfe JR et al. The ioste of intravenous thiopental anaesth in tensive care 1996, 24: 483-5.

14. Albrecht RF, Miletich DJ, Rosenberg R et al. Cerebral blood flow and metabolic changes from induction to onset of anesthesia with halothane or pentobarbial anesthesiology 1977; 47: 252-6.

15. Reves JG, Samuelson PN, Lewis S. Midazolam maleate induction in patient with ischemic heart disease: hemodynamic observations. Can J Anaesth 1979; 26: 402-9.

16. Prys-Roberts C. Cardiovascular and ventilatory effects of intravenous anesthetics. Clin Anaesth 1984; 2: 203-8.

17. Marty J, Lefevre P et al. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of Heart rate on sympathetic activity in humans anesth analg 1986; 65:113-9.

18. Lebowitz PW, Core ME, Daniels AL et al. Comparative cardiovasculare effect of midazolam and thiopental in healthy patients. Anesth analg 1982; 61: 771-5.

19. Robert KS. Anesthesia and co-existing disease, third edition, 1993; 12-15 & 188-90.

20. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR et al. Midazolam. Acta Anaesth Scand 1985; 62: 310-24.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.4.8]