● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال چهارم، شمارهٔ ۳ (پی‌درپی۱۵)، صفحه ۷ الی ۱۱، تابستان ۱۳۸۱

مقایسه اثر میدازولام و هالوتان بر تغییرات همودینامیک در نگهداری بیهوشی عمومی

دکتر فرشته نظیری[۱*]، دکتر ابراهیم علیجانپور[۱]، دکتر علیرضا فیروزجاهی[۲]، دکتر مجید جلالیان[۳]

۱- استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- متخصص بیهوشی

سابقه و هدف: میدازولام تنها دارو از دسته بنزودیازپین‌ها می‌باشد که بدلیل اثر سریع و حداقل عوارض قلبی و عروقی برای شروع و نگهداری بیهوشی استفاده می‌شود. هالوتان نیز رایج ترین دارو جهت نگهداری بیهوشی می‌باشد که به دلیل برخی از عوارض و محدودیت‌های آن امروزه تمایل زیادی به استفاده از داروهای بیهوش کننده وریدی وجود دارد. این مطالعه بمنظور بررسی اثر میدازولام و هالوتان بر تغییرات همودینامیک در نگهداری بیهوشی صورت گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۱۰۰ بیمار کلاس یک انجمن بیهوشی آمریکا در محدوده سنی ۶۰-۱۶ سال انجام شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم و بطور یکسان برحسب وزن، پری مدیکاسیون و القاء بیهوشی داده، سپس لوله‌گذاری تراشه انجام شد. بمنظور نگهداری بیهوشی به گروه کنترل ۱-۰/۵٪ هالوتان و به گروه مطالعه ۱μg/kg/min میدازولام و به هر دو گروه N_2O و اکسیژن (به نسبت مساوی ۵۰٪) داده شد. ضربان قلب و فشارخون سیستولی و دیاستولی بعد از پری مدیکاسیون، یک دقیقه بعد از لوله گذاری و سپس هر ۱۰ دقیقه بمدت ۹۰ دقیقه اندازه گیری و ثبت وسپس داده با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: بر اساس نتایج این مطالعه تغییرات ضربان قلب و فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه میدازولام کمتر از هالوتان بوده که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. دامنه تغییرات فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه میدازولام نسبت به هالوتان کمتر و از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$). در ضمن مدت زمان خروج از بیهوشی در گروه میدازولام کمتر از هالوتان بود($p<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: تغییرات همودینامیک در نگهداری بیهوشی با انفوزیون میدازولام در مقایسه با هالوتان مشابه و یا کمتر بوده و از ثبات بیشتری برخوردار می‌باشد. بنابراین با توجه به معایب هالوتان می‌توان در صورت نیاز از انفوزیون مداوم میدازولام به جای هالوتان استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: *نگهداری بیهوشی، میدازولام، هالوتان، فشارخون، ضربان قلب.*

مقدمه

هالوتان یک داروی استنشاقی با ساختمان شیمیایی CF3-CHBrCL می‌باشد که از سال ۱۹۵۶ به بعد بطور گسترده‌ای جهت القاء و نگهداری بیهوشی مورد استفاده قرار گرفته است. اگر چه هنوز هم ماده رایج جهت نگهداری بیهوشی می‌باشد ولی بدلیل عوارض و محدودیتهایش امروزه گسترش مصرف آن رو به کاهش می‌باشد(۱). این محدودیتها شامل تضعیف سیستم تنفسی و همودینامیک، افزایش جریان خون مغز و فشار داخل جمجمه می‌باشد، که برای بیماران با ضایعات مغزی و ضربه سر می‌تواند خطرناک باشد (۳و۲). همچنین آلودگی هوای اطاق عمل، برای پرسنل جراحی و بیهوشی که بطور مداوم با آن در تماس هستند نیز می‌تواند مضر باشد. دفع عمده هالوتان از طریق تنفس می‌باشد ولی به میزان ۴۵-۲۵٪ آن در کبد متابولیسم می‌شود. برخی فرآورده‌های حاصل از متابولیسم آن

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.3.1.1]

می‌تواند باعث بروز هپاتیت و بعضاً منجر به نکروز کبدی و مرگ شود (۵-۲). میدازولام از دسته بنزودیازپین‌هاست که عمل آن مشابه دیازپام، اما با شروع سریع و طول اثر کوتاهتر می‌باشد، لذا تنها دارو از این خانواده می‌باشد که می‌تواند جهت القاء و نگهداری بیهوشی مورد استفاده قرار گیرد(۱). میدازولام به دلیل محلولیت در آب و چربی در هنگام تزریق وریدی موجب درد و فلبیت نمی‌شود. این دارو مانند همه بنزودیازپین‌ها دارای اثرات خواب‌آوری، فراموشی، آرامبخشی، ضداضطراب، ضدتشنجی و شلی عضلانی مرکزی از طریق بلوک سیستم گابا می‌باشد(۲و۱).

اثر میدازولام بر گردش خون اندک بوده و باعث افت فشارخون به میزان کم می‌شود (۴). این دارو در کبد متابولیزه شده و سرعت دفع آن سریعتر از دیازپام می‌باشد. عوارض میدازولام مانند سایر داروهای وریدی وقفه تنفسی است (۱) که در صورت لزوم با آنتاگونیست اختصاصی (فلومازنیل) از بین می‌رود (۶).

در این مطالعه اثرات همودینامیک میدازولام و هالوتان در نگهداری بیهوشی مقایسه شده تا بتوان در صورت امکان میدازولام را در جراحیهای مکرر و یا در مواردی که منع مصرف هالوتان وجود دارد، جایگزین آن کرد.

مواد و روشها

این مطالعه تجربی (کارآزمایی بالینی) در ۶ ماهه دوم سال ۱۳۷۹ بر روی ۱۰۰ بیمار ۶۰-۱۶ سال ASA.Class.I (کلاس یک انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا) در بیمارستانهای شهید بهشتی و شهید یحیی‌نژاد بابل انجام گرفت. بیماران تحت اعمال جراحی الکتیو (جراحی عمومی، ارولوژیک، ارتوپدی و ژنیکولوژیک) با زمان متوسط ۱ تا ۲ ساعت قرار گرفته بودند. کلیه بیمارانی که سابقه بیماری قلبی ریوی، فشارخون بالا، دیابت و سایر بیماریهای سیستمیک داشته و یا بیمارانی که بعد از تجویز پری‌مدیکاسیون فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰mmHg یا دیاستولیک بالاتر از ۹۰mmHg داشتند از مطالعه حذف شدند. مانیتورینگها شامل ECG، فشارسنج جیوه‌ای با استتوسکوپ یا دستگاه فشار سنج اتوماتیک غیرتهاجمی (NIBP) و پالس اکسیمتر بوده است. بعد از تزریق پری مدیکاسیون در هر دو گروه که شامل مرفین ۰/۱mg/kg، فنتانیل ۲-۱ µg/kg، تالامونال ۰/۵^{cc} می‌باشد، به گروه کنترل (اول) دیازپام ۰/۱mg/kg و گروه مطالعه (دوم) میدازولام ۰/۰۵mg/kg تزریق شد.

القاء بیهوشی در هر دو گروه با تیوپنتال (۵mg/kg) و آتراکوریوم (۰/۶mg/kg) صورت گرفت و برای همه بیماران پس از دریافت حداقل ۳ دقیقه اکسیژن ۱۰۰٪ و تزریق لیدوکائین ۱mg/kg لوله‌گذاری داخل تراشه انجام و به دستگاه بیهوشی وصل شدند. نگهداری بیهوشی در گروه اول با هالوتان ۱-۰/۵٪ و N_2O +O_2، (۵۰٪) و در گروه دوم با انفوزیون میدازولام ۱µg/kg/min و N_2O+ O_2 (۵۰٪) انجام شد، در صورت نیاز به بیدرد کننده و یا تکرار شل کننده ۵۰ میکروگرم فنتانیل و آتراکوریوم تجویز می‌شد. ضربان قلب، فشارخون سیستولی و دیاستولی بعد از تجویز پری مدیکاسیون، یک دقیقه بعد از لوله‌گذاری تراشه و سپس هر ۱۰ دقیقه تا ۹۰ دقیقه اندازه‌گیری و ثبت شد. علاوه بر این زمان خروج از بیهوشی را براساس پاسخ چشمی و پاسخ کلامی مشخص گردید.

در پایان اطلاعات بدست آمده برای هر دارو در جداول جداگانه دسته‌بندی شده و با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمونهای Repeated measure, X^2, Anova, T test آنالیز گردیدند و تفاوت در هر نقطه بین داده‌ها با $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه ۵۲ نفر مرد و ۴۸ نفر زن با میانگین سنی ۱۱/۴۶±۳۴/۸۸ سال بوده‌اند. بیماران دو گروه از لحاظ توزیع سنی و جنسی تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند.

نمودارهای ۲و۱ به ترتیب میانگین ضربان قلب، فشارخون سیستولی و فشارخون دیاستولی را در طی بیهوشی در دو گروه نشان می‌دهد که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری بین آنها وجود نداشت.

جدول ۱ به بررسی میزان تغییرات پارامترهای همودینامیک در طول بیهوشی می‌پردازد، که بیان کننده ثبات همودینامیک (ضربان قلب و فشارخون) در میدازولام نسبت به هالوتان می‌باشد.

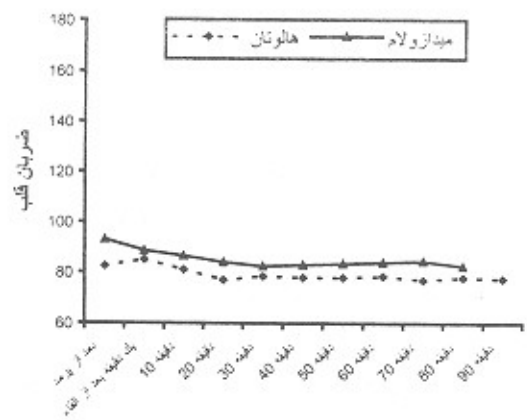
دراین مطالعه افزایش و کاهش و همینطور دامنه تغییرات ضربان قلب در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند. اما کاهش فشارخون دیاستول و دامنه تغییرات فشارخون سیستول و دیاستول در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشتند(جدول۱).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.3.1.1]

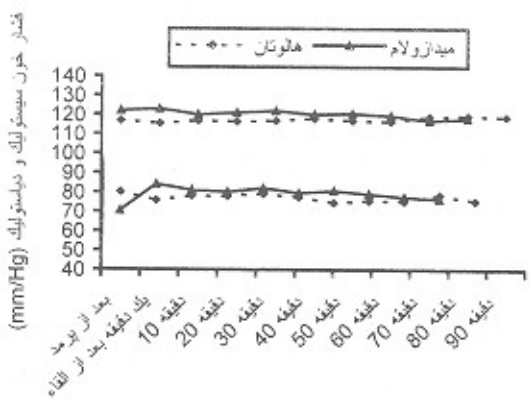
جدول ۱. تغییرات همودینامیک در طی نگهداری بیهوشی در گروه هالوتان و گروه میدازولام

شاخص	دارو	هالوتان انحراف معیار± میانگین	میدازولام انحراف معیار± میانگین	P.value
ضربان قلب	افزایش	۸/۵۰±۸/۱۰	۶/۸۴±۸/۰۲	۰/۳۰۶
	کاهش	۱۳/۹۸±۱۱/۴۴	۱۲/۷۲±۸/۱۹	۰/۵۲۸
	دامنه تغییرات	۲۲/۴۸±۸/۷۸	۱۹/۵۶±۸/۰۰	۰/۰۸۵
فشار خون سیستولی	افزایش	۱۳/۷۴±۱۲/۶۷	۹/۵۲±۱۲/۷۶	۰/۰۱
	کاهش	۱۳/۵۸±۱۰/۳۲	۱۳/۲۴±۱۰/۰۸	۰/۸۶۸
	دامنه تغییرات	۲۷/۳۲±۱۲/۳۹	۲۲/۷۶±۱۰/۵۶	۰/۰۵
فشارخون دیاستولی	افزایش	۷/۸۲±۸/۳۳	۶/۷۸±۷/۳۰	۰/۵۰۹
	کاهش	۸/۳۴±۶/۶۹	۵/۵۴±۵/۷۹	۰/۰۲۸
	دامنه تغییرات	۱۶/۱۶±۹/۰۸	۱۲/۳۲±۶/۳۵	۰/۰۱۶

* ضربان قلب بر حسب ضربه در دقیقه می باشد. ** فشار خون سیستولی و دیاستولی برحسب میلی متر جیوه می‌باشد.



نمودار ۱. مقایسه ضربان قلب در طی نگهداری بیهوشی در گروه هالوتان و گروه میدازولام (p=0.167)



نمودار ۲. مقایسه فشارخون سیستولی و دیاستولی در نگهداری بیهوشی در گروه هالوتان و میدازولام (p=0.167, p=0.893)

مدت زمان خروج از بیهو شی بیماران هر دو گروه در ریکاوری نیز با استفاده از دو پارامتر، پاسخ چشمی (مدت زمان لازم بعد از خروج لوله تراشه که بیمار با تحریکات معمول قادر به بازکردن چشمهایش باشد) و پاسخ کلامی (مدت زمان لازم بعد از خروج لوله تراشه که بیمار با این تحریکات قادر به پاسخ به سئوالات ساده باشد) مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس هم پاسخ چشمی (۵/۶۶ دقیقه در مقابل ۷/۳۲ دقیقه) و هم پاسخ کلامی (۱۱/۵۸ دقیقه در مقابل ۱۳/۶۲ دقیقه) در گروه میدازولام کوتاهتر از گروه هالوتان بوده است و هر دو پارامتر از لحاظ آماری معنی‌دار بودند (بترتیب p=۰/۰۰۳ و p=۰/۰۱).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.3.1.1]

بحث

طبق بررسیهای مختلف، هالوتان از طریق اثر بر میوکارد باعث کاهش برون‌ده قلبی و افت فشارخون شده و معمولاً ضربان قلب و مقاومت عروق سیستمیک را کاهش نمی‌دهد(۲و۱). هالوتان باعث کاهش جریان خون کرونر بخصوص در افراد دچار ایسکمی قلبی (IHD) و یا نارسایی احتقانی قلب (CHF) می‌شود و استفاده از آن در این افراد باید با دقت بیشتری صورت گیرد(۴). در ضمن هالوتان، قلب را نسبت به اپی‌نفرین حساس و مستعد به آریتمی می‌کند(۱). میدازولام اثرات ناچیزی بر فشار خون و ضربان قلب دارد، بطوریکه برون ده قلبی و حجم ضربه‌ای با میدازولام حدود ۱۵-۱۰٪ کاهش می‌یابد و مقاومت عروق سیستمیک بدون تغییر باقی می‌ماند، در ضمن این دارو باعث کاهش مصرف اکسیژن قلب می‌شود، اما قدرت انقباض قلب کاهش نمی‌یابد (۱). با توجه به تغییرات کم میدازولام بر روی جریان خون کرونر، برای بیماران ایسکمیک قلبی (IHD) بی‌خطر بوده(۷) و حتی طبق نظر Crough well و همکارانش می‌توان آن را در بیماران با تنگی شدید آئورت نیز بکار برد (۸).

تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که داروهای استنشاقی باعث کاهش مصرف اکسیژن مغز شده، اما از طریق کاهش مقاومت عروق مغزی باعث افزایش جریان خون و افزایش فشار داخل مغز می‌شوند، که از آن میان هالوتان بیشترین اثر را دارد(۹و۲). بنزودیازپین‌ها از جمله میدازولام باعث کاهش جریان خون و کاهش فشار داخل مغز می‌شوند (۱۰و۱). هالوتان اگرچه بطور عمده از طریق سیستم تنفسی دفع می‌شود، ولی به میزان ۴۵-۲۵٪ آن در کبد متابولیسم می‌شود و برخی از فرآورده‌های حاصل از متابولیسم آن، می‌تواند به کبد آسیب برساند(۲و۱).

بر اساس مطالعات مختلف، در حال حاضر این یک فرضیه شناخته شده است که هالوتان باعث تروما به کبد شده و بخصوص در مواقعی که بطور مکرر مصرف شود، احتمال بروز هپاتیت و نکروز کبدی وجود دارد(۵). قبلاً تصور می‌شد که بچه‌ها در برابر هالوتان ایمن هستند، ولی امروزه این نظر وجود دارد که هالوتان باعث هپاتیت در بچه‌ها هم می‌شود(۱۱). میدازولام مانند سایر بنزودیازپین‌ها در کبد متابولیزه می‌شود و با توجه به اینکه در آب محلول است باعث تحریک و درد هنگام تزریق نشده و هیچ‌گونه مسمومیت خاصی را در بیمار ایجاد نمی‌کند. تنها عارضه آن وقفه تنفسی است (۱). هالوتان باعث آلودگی اطاق عمل شده و برای پرسنل جراحی و بیهوشی مضر می‌باشد. این دارو مانند سایر داروهای استنشاقی برحسب دوز باعث وقفه تنفسی می‌شود و معمولاً آنتاگونیست اختصاصی ندارد (۱). میدازولام به علت تزریقی بودن، آلودگی ایجاد نمی‌کند و اثر وقفه تنفسی آن با فلومازنیل که یک آنتاگونیست اختصاصی است از بین می‌رود (۶). استفاده از فلومازنیل حتی در بیماران ضربه مغزی که میدازولام گرفته‌اند، باعث افزایش جریان خون و فشار داخل مغز نمی‌شود (۱۲). البته در این بررسی فلومازنیل استفاده نشد و زمان بیدار شدن بعد از بیهوشی در گروه میدازولام کمتر از هالوتان بوده، در نتیجه بیمارانی که میدازولام گرفته‌اند سریع‌تر به هوش آمده و از ریکاوری منتقل می‌شوند.

بنابراین با توجه به اینکه میدازولام باعث دپرشن قلبی نشده، حداقل افت فشار خون را ایجاد می‌کند و ثبات همودینامیک آن مشابه یا بهتر از هالوتان می‌باشد، همچنین به علت فراموشی خوب و عوارض نادر آن، می‌توان میدازولام را در صورت لزوم بجای هالوتان استفاده کرد. با توجه به عوارض متعدد هالوتان بخصوص در بیماران مبتلا به IHD ، CHF و بیماری کبدی و افرادیکه در فاصله زمانی کوتاه، نیاز به بیهوشی مکرر دارند، بهتر است مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد تا متخصصین بیهوشی با آرامش بیشتری انفوزیون مداوم میدازولام را جایگزین هالوتان کنند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از آقایان دکتر علی اکبر مقدم‌نیا، دکتر امیری، دکتر رضا قدیمی و سرکار خانمها مهرانگیز بالغی، مینو هاشمی و سلیمانیان و کلیه سرورانی که ما را در نوشتن این مقاله یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

****

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.3.1.1]

References

1. Miller RD. Anesthesia, 5th ed. Churchill livingstone 2000; pp: 96,105,136,158,235,253,1898.

2. Stoelting RK. Anesthesia co-existing disease, 3rd ed, 1993; pp: 11-14,260.

3. Bastard OG, Carter JG, Moyer JR, Bross BA. Circulatory effects of isoflurine in patient with ischemic heart disease: A comparison with halothane. Anesth Analg 1984; 63: 635-9.

4. Reiz S, Balfors E, Gustavsson B, et al. Effects of halothane on coronary hemodynamic and cardial metabolism in patient with ischemic heart disease and heart failure. Acta Anesthesia Scand 1983; 26: 133-8.

5. Walton B, Simpson BR, Strnin L, et al. Unexplained hepatitis following halothane. BMJ 1976; 1: 1171-3.

6. Lauven P, Schwilden H, Stoeckel H, et al. The effect of a benzodiazepine antagonist RO, In studies of physiological dependence on benzodiazepines. Experientia 1982; 38: 833.

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

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

9.Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, et al. Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurine in humans. Anesthesiology 1995; 82: 359.

10. Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ, et al. Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: An H 2150 positron emission tomography study. Anesthesiology 1997; 87: 1106.

11. Kenna JG, Neuberger J, Mieli Vergani G, et al. Halothane hepatitis in children. BMJ 1987; 294: 1209-11.

12. Knudson L, Cold GE, Holdgard HO, et al. Effects of flumazenil on cerebral blood flow and oxygen consumption after midazolam anesthesia for craniotomy. Br J Anesth 1991; 67: 277-9.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، گروه بیهوشی، تلفن: ٤-٢٢٥٢٠٧١-٠١١١.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.3.1.1]