

Comparison of the Effects of Trinitroglycerin Infusion and Labetalol in the Management of Acute Arterial Hypertension in Intracerebral Hemorrhage Patients Admitted to an Intensive Care Unit

Arash Mosalrezaei¹, Mohammad Amin Valizade Hasanloei^{2,*}, Azra Kahoorian³

¹ Assistant Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ General Practitioner, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

* **Corresponding Author:** Mohammad Amin Valizade Hasanloei, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. Email: aminvalizade@yahoo.com

Abstract

Received: 26.11.2017

Accepted: 16.04.2018

How to Cite this Article:

Mosalrezaei A, Valizade Hasanloei MA, Kahoorian A. Comparison of the Effects of Trinitroglycerin Infusion and Labetalol in the Management of Acute Arterial Hypertension in Intracerebral Hemorrhage Patients Admitted to an Intensive Care Unit. *Avicenna J Clin Med.* 2018; 25(1): 12-19. DOI: 10.21859/ajcm.25.1.12.

Background and Objective: Intracerebral hemorrhage (ICH) is caused by bleeding within brain parenchyma and the formation of regional hematoma. In this study, we compared the effects of trinitroglycerin (TNG) and labetalol in controlling arterial hypertension in patients with ICH admitted to the intensive care unit (ICU) of Imam Hospital in Urmia city, Iran.

Materials and Methods: We selected 54 patients, 20 of whom were treated with labetalol (preferred treatment) and 34 received TNG serum infusion. Demographic information, disease severity (using ICH score, Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II [APACHEII] score, and Glasgow Coma Scale [GCS]), and the initial size of the hematoma (by computed tomography scan imaging) were recorded. Systolic and diastolic blood pressure were measured every one hour for 24 hours. The data were analyzed using the appropriate statistical tests in SPSS, version 20.

Results: The mean GCS scores in the labetalol and TNG groups were 10.45 ± 4.11 and 10.17 ± 4.44 , respectively ($P=0.82$). At the time of detection, the mean amount of hematoma in the labetalol group was 65.15 ± 24.2 cc, and in TNG group, it was 63.16 ± 28.1 cc ($P=0.66$). The mean reduction in the size of hematoma after 24 hours in the labetalol and TNG groups was 41.3 ± 16 cc and 45 ± 17.4 cc, respectively ($P=0.95$). Hypotension was observed in 10% of the labetalol group and in 17.4% of the TNG group ($P=0.01$). Changes in mean systolic and diastolic blood pressure were not significantly different between the two groups during 24 hours ($P=0.83$ and $P=0.99$, respectively).

Conclusion: Both drugs are effective in reducing blood pressure and no significant differences were observed between the two drugs in this regard.

Keywords: Hypertension, Intracerebral Hemorrhage, Labetalol, Nitroglycerin

مقایسه انفوزیون نیتروگلیسرین و لابتالول در کنترل پرفشاری خون شریانی حاد بیماران دچار خونریزی داخل مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

آرش موسی‌الرضایی^۱، محمد امین ولیزاد حسنلویی^{۲*}، عذرا کهوریان^۳

^۱ استادیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ دکترای حرفه‌ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

* نویسنده مسئول: محمد امین ولیزاد حسنلویی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

ایمیل: aminvalizade@yahoo.com

چکیده

سابقه و هدف: خونریزی داخل مغزی (ICH: Intra Cerebral Hemorrhage) در نتیجه خونریزی داخل پارانشیم مغز و تشکیل هماتوم منطقه‌ای ایجاد می‌شود. در این راستا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر انفوزیون نیتروگلیسرین و لابتالول در کنترل فشار خون افزایش‌یافته شریانی در بیماران با خونریزی داخل مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام ارومیه انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی ۵۴ بیمار طی شش ماه (نیمسال اول ۱۳۹۶) وارد مطالعه شدند که ۲۰ بیمار با استفاده از لابتالول (درمان برگزیده) و ۳۴ بیمار توسط سرم TNG تحت درمان قرار گرفتند. پس از ثبت مشخصات دموگرافیک بیماران، شدت بیماری توسط ICH Score، APACHE II Score (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) و GCS (Glasgow Coma Scale)، سایز اولیه هماتوم (به وسیله تصویربرداری سی تی اسکن)، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک هر یک ساعت به مدت ۲۴ ساعت اندازه‌گیری شدند. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS 20 و با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب آنالیز گردیدند.

یافته‌ها: متوسط GCS در گروه لابتالول $10/45 \pm 4/11$ و در گروه TNG $10/17 \pm 4/44$ بود ($P=0/82$). میانگین میزان هماتوم در زمان تشخیص گروه لابتالول $60/15 \pm 24/2$ سی سی و در گروه TNG $63/16 \pm 28/1$ سی سی به دست آمد ($P=0/66$). همچنین میانگین کاهش میزان هماتوم پس از ۲۴ ساعت گروه لابتالول $41/3 \pm 16$ سی سی و برای گروه TNG $45 \pm 17/4$ سی سی بود ($P=0/95$). هیپوتنشن نیز در بیماران گروه لابتالول ۱۰ درصد و در گروه TNG $17/4$ درصد به دست آمد ($P=0/01$). شایان ذکر است که تغییرات میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی و دیاستولی در طول ۲۴ ساعت تفاوت معناداری در دو گروه مورد مطالعه نداشت ($P=0/83$ ، $P=0/99$).

نتیجه‌گیری: بر مبنای نتایج مشخص شد که هر دو دارو در کاهش فشار خون مؤثر هستند؛ اما تفاوت معناداری بین کاهش فشار خون توسط این دو دارو مشاهده نگردید.

واژگان کلیدی: پرفشاری خون، خونریزی داخل مغزی، لابتالول، نیتروگلیسرین

مقدمه

میرها در فاز حاد رخ می‌دهند. ICH یک اورژانس پزشکی است که تشخیص سریع و مدیریت آن قاطعانه می‌باشد که علت آن زوال و عوارضی است که در ساعات اولیه پس از بروز خونریزی بر جای می‌گذارد [۱، ۲]. خونریزی‌های پارانشیم مغزی به دو نوع اولیه (۸۰ درصد) و ثانویه (۲۰ درصد) تقسیم می‌شوند که نوع اولیه بیشتر در اثر پارگی عروق کوچک در نتیجه CAH

سکته مغزی در بین بیماری‌های نورولوژیک در رتبه اول اهمیت و شیوع قرار دارد و به دو دسته ایسکمیک و هموراژیک تقسیم‌بندی می‌شود. نوع هموراژیک یا ICH حدود ۱۰ تا ۱۲ درصد از سکته‌ها را شامل می‌شود و پیش‌آگهی آن به مراتب بدتر از سکته‌های ایسکمیک بوده و همراه با مرگ و میر در حدود ۵۰ درصد در ۳۰ روز اول می‌باشد که نیمی از مرگ و

استفاده می‌شود و نتایج این طرح مطالعاتی می‌تواند به‌طور قابل توجهی به درمان مؤثر و بهتر این بیماران کمک کند، مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای دو داروی لابتالول به‌صورت تزریق متناوب و انفوزیون نیتروگلیسرین در کنترل افزایش فشار خون بیماران دچار خونریزی داخل مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی ارومیه انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه با کد IRCT20171221037983N2 در نیمه نخست سال ۱۳۹۶ اجرا شد. جامعه آماری را بیماران با خونریزی داخل مغزی همراه با افزایش فشار خون شریانی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تشکیل دادند و بیمارانی که سابقه نئوپلاسم مغزی، مشکلات عروق مغزی، ایسکمی قلبی و یا بیماری قلبی داشتند از مطالعه خارج شدند. بیماران مزبور جزء Hypertensive Emergency محسوب می‌شوند که اندیکاسیون کنترل سریع فشار خون بالا به وسیله داروهای ضد فشار خون تزریقی در سریع‌ترین زمان ممکن دارند. اطلاعات مطابق با چک‌لیست شامل: اطلاعات دموگرافیک، فشار خون اولیه در زمان پذیرش بیمار، شدت بیماری (توسط JCH Score، APACHE II Score و GCS) و ساینز اولیه هماتوم (به وسیله تصویربرداری سی‌تی اسکن) جمع‌آوری شدند. مطابق با طرح‌های مشابه و محدودیت مالی طرح، ۵۴ بیمار (با استفاده از نرم‌افزار STATA در نظر گرفتن خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰ درصد) انتخاب گردیدند که ۲۰ بیمار با استفاده از لابتالول (درمان برگزیده) تحت درمان قرار گرفتند و اطلاعات ۳۴ بیمار که قبلاً توسط سرم TNG (درمان روتین انجام شده در این مرکز) تحت درمان بودند، استخراج گردید. کاهش فشار خون بیماران در ۲۴ ساعت اول حداکثر تا ۲۵ درصد میزان پایه بود. پس از تزریق دارو، فشار خون سیستمولیک و دیاستولیک هر یک ساعت به مدت ۲۴ ساعت اندازه‌گیری و ثبت شد که حداقل فشار خون سیستمولیک بیماران پس از احتساب کاهش ۲۵ درصد در فشار خون معادل ۱۴۰ میلی‌متر جیوه بود. همچنین برادیکارد شدن، ضربان قلب کمتر از ۶۰ در دقیقه افت فشار خون سیستمولیک به زیر ۹۰ میلی‌متر جیوه در صورت ایجاد شدن ثبت و وارد چک‌لیست گردد. لازم به ذکر است، جهت اندازه‌گیری علائم حیاتی از دستگاه مانیتورینگ SAADAT ALBURZ B9 ساخت ایران استفاده شد. ذکر این نکته ضرورت دارد که آمپول لابتالول تزریقی (کرن فارما) ساخت اسپانیا هر آمپول ۲۰ سی‌سی حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم لابتالول بود و آمپول‌های TNG ساخت ایران (کاسپین تأمین) حاوی ۱۰ میلی‌گرم TNG در ۲ سی‌سی بودند. ۲۴ ساعت پس از پذیرش و مداخله، جهت گسترش ساینز هماتوم مجدداً سی‌تی اسکن از بیماران به عمل آمد. لازم به ذکر

(Chronic Arterial Hypertention) یا لیپوهیالونیزه‌شدن و با آمیلوئید آنژیوپاتی ایجاد می‌شود و نوع ثانویه در اثر تروما، تومور، مشکلات انعقادی و یا عروق غیرطبیعی رخ می‌دهد که بسته به محل وقوع خونریزی، سطح هوشیاری در سطوح مختلف دستخوش تغییر می‌گردد؛ به‌طور مثال هماتوم در مخچه و ساقه مغز در اغلب اوقات باعث کما و مرگ می‌شود؛ درحالی که در خونریزی‌های لوبار، کما غیرمعمولی می‌باشد. شایان ذکر است که اندازه خونریزی در سی‌تی اسکن می‌تواند پیش‌گویی‌کننده علائم بیماری باشد؛ به‌طوری که خونریزی بیش از ۲ سانتی‌متر باعث افزایش فشار داخل جمجمه‌ای شده و میزان بیش از ۴ سانتی‌متر آن می‌تواند موجب مرگ بیمار گردد [۲،۴]. درمان بیماران ICH بیشتر به‌صورت نگهدارنده بوده و حمایت تنفسی و ایجاد جریان خون پایدار را شامل می‌شود. در صورت افت هوشیاری برای بیمار لوله تراشه تعبیه می‌گردد و کاهش ICP (Intra Cranial Pressure) افزایش‌یافته به وسیله داروهای اسموتیک (از جمله مانیتول) صورت می‌گیرد [۴]. درمان از طریق جراحی زمانی پیشنهاد می‌شود که فشار به ساقه مغز وارد گردد و یا خونریزی داخل پارانشیم منجر به خونریزی داخل بطنی و یا خونریزی داخل جمجمه‌ای شده و یا خونریزی موجب انسداد بطنی و هیدروسفالی گردد [۱]. افزایش فشار خون طی اولین ساعات بروز ICH احتمال افزایش ریسک بزرگ‌شدن هماتوم، زوال و عوارض مغزی و حتی مرگ در سه ماه بعد را در پی خواهد داشت. از سوی دیگر کاهش بیش از حد فشار خون باعث افزایش ناحیه ایسکمی اطراف هماتوم می‌شود [۵]؛ در نتیجه فشار خون بیمار باید به‌صورت بسیار دقیق کنترل گردد تا از بزرگ‌شدن هماتوم و یا ایسکمی بیشتر پارانشیم اطراف هماتوم جلوگیری شود. طبق آخرین راهنماها و دستورالعمل‌های منتشرشده، داروهای مناسب جهت کنترل فشار خون در این بیماران عبارت هستند از: نیکاردپین، لابتالول، انالاپریل و نیتروپروساید [۴-۶]. نیتروگلیسرین یک نیترووازدیلاتور می‌باشد که از عوارض آن می‌توان به ایجاد هیپوتنشن، تاکی‌کاردی، هیپرتنشن عودکننده (Rebound Hypertention) و رادیکال آزاد نیتريت اکساید اشاره کرد. باید خاطرنشان ساخت که در مقایسه با لابتالول، احتمال افت فشار خون با این دارو بیشتر است؛ درحالی که لابتالول یک 1α و 2β آنتاگونیست می‌باشد که اثرات کمتری بر ضربان قلب دارد و در مطالعات انجام‌شده، کمترین تأثیر را بر جریان خون مغزی در یک فرد نرمال به همراه داشته است [۶]. با توجه به بررسی و جستجوهای به‌عمل‌آمده از سوی نویسندگان در منابع و پایگاه‌های اطلاعاتی و پژوهشی به نظر می‌رسد که تاکنون در ایران و کشورهای دیگر به مقایسه اثر این دو دارو پرداخته نشده است؛ اما نیکاردپین و لابتالول به‌طور محدودی مورد مقایسه قرار گرفته‌اند [۷-۱۰]. از سوی دیگر، با توجه به اینکه هنوز در مراکز درمانی ما انفوزیون TNG به‌صورت شایع

و دو نفر (۵/۹ درصد) در گروه TNG سیگاری بودند؛ اما هیچ‌کدام از بیماران دو گروه مورد مطالعه الکل مصرف نمی‌کردند.

علائم بالینی بیماران در گروه لابتالول عبارت بودند از: ۱۱ نفر (۵۵ درصد) اختلال حرکتی، نه نفر (۴۵ درصد) اختلال تکلم، هفت نفر (۳۵ درصد) اختلال حسی، ۱۱ نفر (۵۵ درصد) افت هوشیاری و سه نفر (۱۵ درصد) افتادن ناگهانی.

علائم بالینی بیماران در گروه TNG نیز بدین شرح بود: ۲۱ نفر (۶۱/۷۲ درصد) اختلال حرکتی، ۱۲ نفر (۳۵/۳ درصد) اختلال تکلم، دو نفر (۵/۸۸ درصد) اختلال حسی، ۲۰ نفر (۵۸/۸۲ درصد) افت هوشیاری، هشت نفر (۲۳/۵۲ درصد) افتادن ناگهانی و یک نفر (۲/۹ درصد) تاری دید.

در ارتباط با یافته‌های سی‌تی اسکن در گروه لابتالول در مورد ۱۲ نفر (۶۰ درصد) ICH، شش نفر (۳۰ درصد) ICH+IVH و دو نفر (۱۰ درصد) ICH+SAH ثبت شده بود و برای بیماران گروه TNG در مورد ۱۵ نفر (۴۴/۲ درصد) ICH+IVH، ۱۸ نفر (۵۲/۹ درصد) ICH و دو نفر (۵/۸ درصد) IVH+SAH گزارش شده بود.

محل یافته‌های سی‌تی اسکن نیز به‌صورت زیر بود:

در گروه لابتالول: پنج مورد (۲۵ درصد) تالاموس، چهار مورد (۲۰ درصد) پریتال، چهار مورد (۲۰ درصد) تمپوروپاریتال، چهار مورد (۲۰ درصد) پوتامن، دو مورد (۱۰ درصد) فرونتال و یک مورد (۵ درصد) مخچه

در گروه TNG: ۱۳ مورد (۳۸/۲۳ درصد) تالاموس، سه مورد (۸/۸۲ درصد) پریتال، دو مورد (۵/۸۸ درصد) تمپورال، پنج مورد (۱۴/۷ درصد) پوتامن، چهار مورد (۱۱/۷۸ درصد) هیپوتالاموس و شش مورد (۱۷/۶۴ درصد) مخچه

علاوه‌براین، متوسط GCS در گروه لابتالول $11 \pm 4/45$ و در گروه TNG $10/77 \pm 4/44$ بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین سطح هوشیاری دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/82$). باید عنوان نمود که بیماران مورد مقایسه ترومایی نبودند.

میانگین دوز داروی مصرفی در گروه لابتالول $174/13 \pm 125/79$ میلی‌گرم و در گروه TNG $139/19 \pm 575/14$ میکروگرم بود.

میانگین میزان هماتوم در زمان تشخیص در گروه لابتالول $24/2 \pm 15/60$ سی‌سی و در گروه TNG $28/1 \pm 16/63$ سی‌سی بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین هماتوم اولیه بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/66$).

میانگین کاهش میزان هماتوم پس از ۲۴ ساعت در گروه لابتالول $16 \pm 1/41$ سی‌سی و در گروه TNG $45 \pm 17/4$ سی‌سی بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین کاهش میزان هماتوم پس از ۲۴ ساعت بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/95$).

از سوی دیگر، میانگین نمره APACHE II در گروه لابتالول

است تجویز نیتروگلیسرین به‌صورت انفوزیون مداوم با شروع اثر ۵-۲ دقیقه که دوز آغازین آن ۵ میکروگرم در دقیقه بود و حداکثر تا ۲۰ میکروگرم در دقیقه تا کنترل فشار خون افزایش پیدا می‌کرد. لابتالول با شروع اثر ۲-۴ دقیقه و طول عمر حدود ۴-۲ ساعت با دوز اولیه (به‌صورت بولوس) ۲۰ میلی‌گرم داخل وریدی تجویز شده و در صورت عدم پاسخ مناسب، هر ۲۰ دقیقه به‌صورت بولوس ۸۰-۲۰ میلی‌گرم تجویز می‌گردید. شایان ذکر است که میزان داروی تجویز شده جهت رسیدن به فشار مورد نظر اندازه‌گیری می‌شد. داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS 20 شده و آنالیز گردیدند. متغیرهای توصیفی بر مبنای کمی و کیفی بودن به‌صورت میانگین با انحراف معیار و فراوانی ارائه شدند و متغیرهای تحلیلی با توجه به کمی و کیفی بودن توسط آزمون‌های آماری نظیر T و مجذور کای و یا معادل ناپارامتریک آن‌ها مورد مقایسه قرار گرفتند. باید خاطر نشان ساخت که پژوهشگران به عهدنامه هلسینکی وفادار بودند. لازم به ذکر است که برای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در صورت نداشتن کنترااندیکاسیون طی ۲۴-۱۲ ساعت، تغذیه روده‌ای و دریافت انرژی آغاز می‌گشت و برای بیماران مورد مطالعه در صورت دریافت داروهای خوراکی ضد فشار خون قبلی پس از کنترل وضعیت Hypertensive Emergency به وسیله داروهای مورد مطالعه تزریقی و شروع تغذیه انترال، داروهای فوق ادامه پیدا می‌کردند.

یافته‌ها

۵۴ بیمار وارد مطالعه شدند که ۲۰ بیمار با لابتالول و ۳۴ بیمار با انفوزیون سرم TNG تحت درمان قرار گرفتند.

هفت نفر (۳۵ درصد) از بیماران گروه لابتالول مرد و ۱۳ نفر (۶۵ درصد) زن بودند و از ۳۴ بیمار گروه TNG، ۱۴ نفر (۴۱/۲ درصد) مرد و ۲۰ نفر (۵۸/۸ درصد) زن بودند. مطابق با آزمون آماری Fisher Exact Test تفاوت معناداری بین جنس بیماران دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/44$).

میانگین سن بیماران در گروه لابتالول $60/67 \pm 13/09$ سال و در گروه TNG $64/20 \pm 17/37$ سال بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین سن بیماران در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/43$).

در گروه لابتالول تنها سه نفر (۱۵ درصد) سابقه بیماری فشار خون بالا نداشتند؛ اما ۱۷ نفر (۸۵ درصد) دیگر دارای فشار خون بالا به همراه بیماری‌های دیگر (دیابت، آلزایمر، بیماری کلیوی و تیروئید) و یا تنها فشار خون بالا بودند.

در گروه TNG نیز ۱۰ نفر (۲۳/۶ درصد) سابقه فشار خون بالا نداشتند و ۲۶ نفر (۷۶/۴ درصد) دارای فشار خون بالا به همراه بیماری‌های دیگر (دیابت و بیماری کلیوی) و یا تنها فشار خون بالا بودند.

لازم به ذکر است که چهار نفر (۲۰ درصد) در گروه لابتالول

هزینه داروی لابتالول مصرفی معادل ۸۵۱۰۰۰۰ ریال و هزینه TNG مصرفی برابر با ۴۴۲۰۰۰ ریال بود. مطابق با آزمون آماری T-Test تفاوت آماری معناداری بین دو گروه از نظر هزینه وجود داشت ($P=0/001$).

در این مطالعه در هر دو گروه میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی در طول ۲۴ ساعت مطابق با آزمون آماری Repeated Measure بررسی گردید که نتایج به دست آمده از این آزمون تفاوت معناداری را بین تغییرات فشار خون سیستولی دو گروه مورد مطالعه نشان نداد ($P=0/99$) (شکل ۱).

در ادامه به بررسی میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولی طی ۲۴ ساعت مطابق با آزمون آماری Repeated Measure در هر دو گروه پرداخته شد. نتایج به دست آمده از این آزمون تفاوت معناداری را بین تغییرات فشار خون دیاستولی بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد ($P=0/83$) (شکل ۲).

در گروه TNG $15/50 \pm 3/17$ و در گروه ICH $16/67 \pm 3/01$ بود. شایان ذکر است که تفاوت معناداری از نظر نمره APACHE II بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/18$) (جدول ۱).

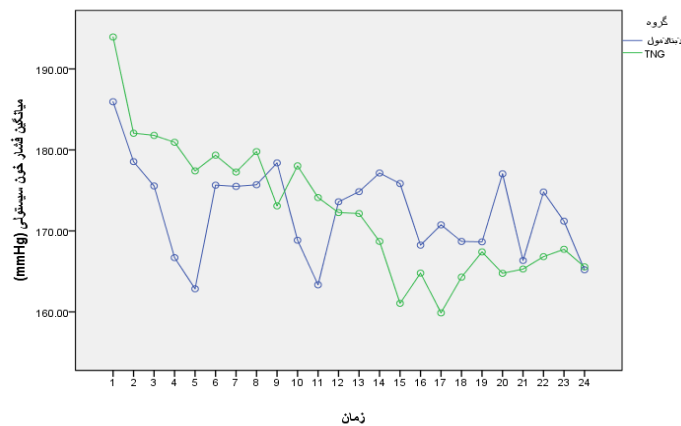
میانگین نمره ICH در گروه لابتالول $1/95 \pm 0/37$ و در گروه TNG $2/23 \pm 0/29$ بود. تفاوت معناداری از نظر نمره ICH بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/55$).

از میان ۲۰ بیمار گروه لابتالول دو نفر (۱۰ درصد) و از ۳۴ بیمار گروه TNG یک نفر (۲/۹ درصد) دچار برادیکاردی شده بودند. مطابق با آزمون آماری Fisher Exact Test تفاوت معناداری بین برادیکاردی دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/3$).

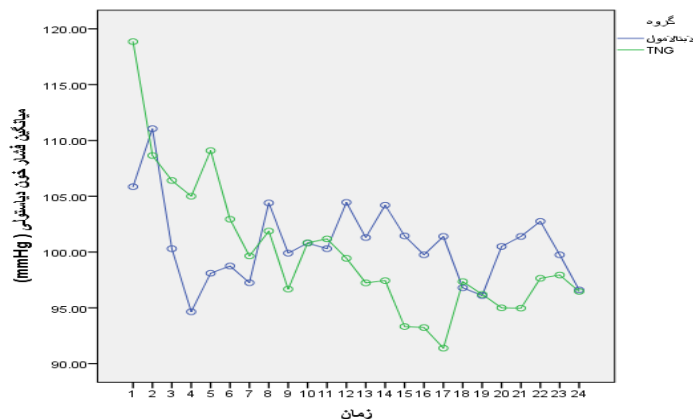
علاوه بر این، دو نفر (۱۰ درصد) از گروه لابتالول و شش نفر (۱۷/۴ درصد) از گروه TNG دچار هیپوتنشن شده بودند. مطابق با آزمون آماری Fisher Exact Test تفاوت معناداری بین هیپوتنشن در دو گروه مورد مطالعه وجود داشت ($P=0/01$).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار مشخصات بالینی در دو گروه مورد مطالعه

معناداری	گروه TNG	گروه لابتالول	
۰/۸۲	$10/17 \pm 4/44$	$10/45 \pm 4/11$	GCS
۰/۱۸	$16/67 \pm 3/01$	$15/50 \pm 3/17$	APACHE II
۰/۶۶	$63/16 \pm 28/1$	$60/15 \pm 24/2$	میزان همانوم در زمان تشخیص
۰/۹۵	$45 \pm 17/4$	$41/3 \pm 16$	کاهش میزان همانوم پس از ۲۴ ساعت



شکل ۱: میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی طی ۲۴ ساعت در دو گروه مورد مطالعه



شکل ۲: میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولی طی ۲۴ ساعت در دو گروه مورد مطالعه

گرفته شد [۳]. مطالعه حاضر از نظر کنترل میزان هماتوم با استفاده از داروى TNG و لابتالول با مطالعه فوق همسو مى‌باشد؛ به نحوى كه در اين مطالعه با كنترل و کاهش اندازه هماتوم از زوال عصبى در بيماران بسترى در بخش مراقبت‌هاى ویژه ترخيص شده جلوگیری شده است. اگرچه در مطالعه حاضر پيامد طولانى مدت بيماران بررسى نشده است كه بررسى آن توصيه مى‌گردد.

علاوه بر اين، يافته‌هاى مطالعه حاضر نشان داد كه تفاوت معنادارى بين ميانگين فشار خون سيستولى و دياستولى بين دو گروه مورد مطالعه وجود ندارد؛ اما انفوزيون TNG در مقايسه با تزريق لابتالول به صورت متناوب در كمترين زمان ممكن موجب کاهش فشار خون بيماران شده است. در اين زمينه بايد خاطر نشان ساخت كه اگرچه لابتالول يك درمان برگزيده و قابل قبول براى کاهش فشار خون در بيماران خونريزى داخل مغزى مى‌باشد؛ اما فشار خون را به آرامى پايين آورده است. ما اين مسأله را چنين توجه مى‌كنيم كه احتمالاً داروى لابتالول با پروتكل مناسب براى بيماران تجويز نشده است و با عدم آشنائى مناسب پزشكان با توجه به كمتر استفاده كردن از آن منجر به کاهش فشار خون به طور نامناسب شده است. پيگيرى عوارض داروهاى مورد استفاده در مطالعه حاضر نشان داد كه تفاوت معنادارى بين بروز هيپوتنشن بين دو گروه مورد مطالعه وجود دارد؛ به طورى كه در گروه TNG هيپوتنشن بيشتر از بيماران دريافت كننده لابتالول و برعكس برادىكارى در بيماران تحت درمان با لابتالول بيشتر از گروه TNG مشاهده گرديد. بايد به اين نكته توجه داشت كه تاكى كاردى در پى تجويز انفوزيون TNG به صورت رفلكسى بيشتر مشاهده مى‌شود.

منابع معتبر جديد چندين داروى ضد فشار خون را جهت درمان فشار خون بالاى شريانى در بخش مراقبت‌هاى ویژه توصيه مى‌كنند كه به طور كلّى در سه دسته داروبى وازوديلاتورهاى نيترىك اكسايده (نيتروپروسايده و نيترولىكسين)، بلكوكننده‌هاى كانال كلسمى (كلويدىپين و نيكارديپين) و متفرقه شامل: لابتالول، فنتولامين، انالپريل و هيدرالازين جاى مى‌گيرند [۱۵] كه از بين آن‌ها مطالعات محدودى به بررسى دو داروى نيكارديپين و لابتالول در كنترل فشار خون در بيماران با سكتة مغزى هموراژيك پرداخته‌اند. در اين ارتباط، دريك و همكاران عنوان نمودند كه نيكارديپين مى‌تواند به عنوان يك جايگزين براى لابتالول با تحمل پذيرى مشابه مورد استفاده قرار گيرد [۷] كه اين امر با نتايج مطالعه حاضر مبنى بر اينكه TNG در مقايسه با لابتالول تأثير به سزائى بر کاهش فشار خون دارد همسو مى‌باشد. به اين معنا كه TNG در مقايسه با لابتالول يك داروى ايده‌آل و مؤثر در کاهش فشار خون بيماران مورد مطالعه بوده است. البته ديگر مطالعه صورت گرفته در اين زمينه تاحدودى نتايج متفاوتى را نشان مى‌دهد. در مطالعه ارتگا و همكاران دو

سكتة مغزى شايع ترين بيمارى مغز و اعصاب در بزرگسالان است. خونريزى اوليه مغز كه به دليل فشار خون بالا رخ مى‌دهد، وخيم ترين نوع سكتة مغزى مى‌باشد و شايع ترين علت خونريزى‌هاى درون جمجمه را شامل مى‌شود [۱۱، ۱۲]. كنترل قابل قبول فشار خون اهميت به سزائى در جلوگیری از بروز خونريزى‌هاى بعدى دارد و احتمال خونريزى‌هاى مداوم پس از نخستين خونريزى مغزى در افرادى كه درمان‌هاى پايين آورنده فشار خون بالا را به مدت كمتر از سه ماه انجام داده‌اند، بسيار بيشتر از افرادى است كه درمان‌هاى طولانى مدت تر داشته‌اند [۱۳، ۱۴].

در مطالعه حاضر به مقايسه اثر تزريق لابتالول به صورت متناوب و انفوزيون TNG در كنترل فشار خون افزايش يافته شريانى در بيماران با خونريزى داخل مغزى بسترى در بخش مراقبت‌هاى ویژه بيمارستان امام اروميه پرداخته شد. در اين مطالعه تفاوت آمارى بين جنس و سن بيماران وجود نداشت و فشار خون بيشترين ميزان را در ارتباط با بيمارى زمينه‌اى افراد بسترى در بخش مراقبت‌هاى ویژه دچار خونريزى مغزى به خود اختصاص داد؛ بنابراين مهار دقيق فشار خون بالا براى جلوگیری از خونريزى مغزى بسيار مهم مى‌باشد.

شايع ترين علائم بيمارى در هر دو گروه مورد مطالعه عبارت بود از اختلال تعادل، تكلم و کاهش هوشيارى و يافته‌هاى سى‌تى اسكن مغزى بيماران شامل: خونريزى داخل مغزى، خونريزى داخل بطنى و خونريزى ساب آراكنوئيد بود؛ به طورى كه تفاوت معنادارى در دو گروه تحت درمان از نظر يافته‌هاى سى‌تى اسكن وجود نداشت. همچنين به لحاظ محل درگيرى تمپوروپريتنال، مخچه و فرونتال، تالاموس بيشترين محل درگيرى‌ها بود.

بر مبنای نتايج بين سطح GCC و داروى مصرفى، تغيير پذيرى فشار خون و ميزان هماتوم در زمان تشخيص و ۲۴ ساعت پس از درمان و نيز نمره APACHE II و ICH تفاوت معنادارى بين دو گروه مورد مطالعه مشاهده نگرديد. بايد توجه داشت كه اندازه خونريزى در سى‌تى اسكن مى‌تواند پيش‌گويى كننده علائم بيمارى باشد؛ به طورى كه خونريزى بيش از ۲ سانتى متر موجب افزايش فشار داخل جمجمه‌اى شده و مقدار بيش از ۴ سانتى متر آن مى‌تواند باعث مرگ بيمار گردد [۳، ۴]. بر مبنای يافته‌هاى سى‌تى اسكن، بيماران مورد مطالعه در زمان تشخيص دچار هماتوم وسيع ترى بودند كه با مصرف داروى لابتالول و TNG ميزان هماتوم ۲۴ ساعت بعد در هر دو گروه لابتالول و TNG کاهش پيدا كرد؛ اما اين کاهش تفاوت معنادارى را بين دو گروه تحت درمان نشان نداد.

در اين راستا در مطالعه سانتالوسيا كه به بررسى درمان خونريزى داخل پارانشيم مغزى پرداخته شد، اندازه هماتوم به عنوان يكي از مهم ترين پيش‌بنی‌كننده‌هاى مرگ در ۳۰ روز اول و گسترش آن به عنوان پيش‌بنی‌كننده زوال عصبى در نظر

روتین برای بیماران استفاده نمی‌شد، مجری طرح می‌بایست خود داروهای فوق را تهیه می‌نمود. امید است نتایج این مطالعه و سیاست‌های درمانی باعث رفع این محدودیت‌ها بشوند.

همان‌گونه که قبلاً بیان شد، این مطالعه اولین نمونه‌ای می‌باشد که به مقایسه تأثیر دو داروی لابتالول و TNG پرداخته است. از سوی دیگر به دلیل برخی از محدودیت‌های مطالعه از جمله عوامل مخدوش‌گر (قراردادن داروهای خوراکی ضد فشار خون و نداشتن شرایط ورود به مطالعه)، تعداد نمونه‌های انتخاب‌شده در مقایسه با مطالعات بررسی‌شده در این زمینه کمتر می‌باشد. این درحالی است که حجم بالای بیماران مورد مطالعه می‌تواند در به‌دست‌آوردن نتایج مطلوب تأثیر داشته باشد. در این ارتباط، انجام مطالعات آتی با تعداد نمونه‌های بیشتر، مطالعه‌ای جدید مبنی بر مقایسه اثر انفوزیون لابتالول و انفوزیون TNG و کنترل فشار خون و پیگیری زمان رسیدن به فشار هدف با توجه به نوع خونریزی و شدت آن توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که انفوزیون TNG و تزریق لابتالول به‌صورت متناوب (البته با مختصر تفاوت) هر دو در کاهش فشار خون مؤثر هستند و با کنترل فشار خون در بیماران با خونریزی داخل مغزی، میزان همتوم ۲۴ ساعت پس از درمان قابل کنترل می‌باشد که این امر از زوال عصبی جلوگیری نموده و پیامد خوبی را برای این بیماران پیش‌بینی می‌نماید. علاوه‌براین، رعایت دقیق پروتکل درمانی منجر به پاسخ سریع به درمان، کاهش میزان دوز مصرفی و کاهش میزان همتوم خواهد گردید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، کمیته اخلاق دانشگاه و کارکنان پرستاری محترم بخش‌های اورژانس، مراقبت‌های ویژه عمومی و داخلی اعصاب بیمارستان امام ارومیه جهت همکاری در راستای انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد. شایان ذکر می‌باشد که در مطالعه حاضر هیچ‌گونه تعارض منافع گزارشی نگردیده است.

داروی نیکاردیپین و لابتالول به یک اندازه برای کنترل فشار خون در بیماران مبتلا به خونریزی داخل مغزی و خونریزی زیر عنکبوتیه مؤثر بودند [۹] که این مهم با نتایج مطالعه حاضر مبنی بر اینکه TNG در مقایسه با لابتالول در کاهش فشار خون مؤثر بوده است مغایرت دارد.

وولوزین و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند که تفاوتی در تنوع فشار متوسط شریانی (MAP: Mean Arterial Pressure) در دو گروه نیکاردیپین و لابتالول وجود ندارد و نیکاردیپین موجب پاسخ سریع به درمان و شکست درمان کمتر می‌شود [۱۰] که این امر به لحاظ تأثیر TNG در مقایسه با لابتالول با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد.

علاوه‌براین، در مطالعه انجام‌شده توسط ساکو و همکاران در سال ۲۰۰۴ درمان ICH در درجه اول حمایتی قرار داشت [۴]. این پژوهشگران گزارش نمودند که کنترل فشار خون در این بیماران بسیار مفید می‌باشد که علاوه بر کنترل میزان همتوم، کنترل فشارخون نیز لازم است تا پیامد بیماران ترخیص یافته بهبود پیدا کند، همسو می‌باشد. با وجود اینکه پیگیری بیماران مورد مطالعه در طولانی‌مدت از اهداف مطالعه حاضر نبود؛ اما با این حال می‌توان چنین برآورد کرد که با کنترل میزان همتوم و فشار خون بالا، پیامد خوبی در انتظار بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه خواهد بود.

لازم به ذکر می‌باشد که در این مطالعه به دلیل متغیربودن مداوم فشار خون و دریافت دارو در ساعات متفاوت، زمان رسیدن به فشار خون هدف به‌طور دقیق ثبت نشده است و این یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات قبلی انجام‌شده می‌باشد؛ بنابراین ثبت دقیق پرونده بالینی بیماران توسط پرستاران مستقر در بخش مراقبت‌های ویژه می‌تواند در معرفی بهترین داروی تنظیم‌کننده فشار خون در بیماران ICH مؤثر باشد. از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر حجم نمونه پایین به دلیل محدودیت منابع مالی مطالعه بود؛ زیرا این مطالعه در راستای پایان‌نامه پزشکی عمومی انجام شده است و با توجه به قیمت نسبتاً بالای داروی مورد استفاده و اینکه تعداد آمپول‌های مورد نظر بالاتر از کمک دریافتی از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه بود و نیز از آنجایی که این آمپول‌ها به‌صورت

REFERENCES

- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. PMID: 26022637 DOI: 10.1161/STR.000000000000069
- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Craniocerebral trauma. In: Ropper AH, editor. Adams and Victor's principle of neurology. 10th ed. New York:McGraw-Hill; 2005.
- Santalucia P. Intracerebral hemorrhage: medical treatment. *Neurol Sci*. 2008;29(2):S271-3. PMID: 18690516 DOI: 10.1007/s10072-008-0961-y
- Sacco S, Marini C, Carolei A. Medical treatment of intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci*. 2004;25(Suppl 1):S6-9. PMID: 15045610 DOI: 10.1007/s10072-004-0206-7
- Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(7):804-10. PMID: 11435792 DOI: 10.1097/00004647-200107000-00005
- Yazbeck MF, Rincon F, Mayer SA. Intracerebral hemorrhage. The neuro ICU book. New York:McGraw Hill; 2012. P. 35-51.
- Liu-Derye X, Janisse J, Coplin WM, Parker D Jr, Norris G Rhoney DH. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. *Neurocrit Care*. 2008;9(2):167-76. PMID: 18250979 DOI: 10.1007/s12028-008-9057-z
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt

- C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;**368**(25):2355-65. [PMID: 23713578](#) [DOI: 10.1056/NEJMoa1214609](#)
9. Ortega-Gutierrez S, Thomas J, Reccius A, Agarwal S, Lantigua H, Li M, et al. Effectiveness and safety of nicardipine and labetalol infusion for blood pressure management in patients with intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;**18**(1):13-9. [PMID: 23055089](#) [DOI: 10.1007/s12028-012-9782-1](#)
 10. Woloszyn AV, McAllen KJ, Figueroa BE, DeShane RS, Barletta JF. Retrospective evaluation of nicardipine versus labetalol for blood pressure control in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;**16**(3):376-80. [PMID: 22528277](#) [DOI: 10.1007/s12028-012-9700-6](#)
 11. Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular disease. In: Victor M, Ropper AH, editors. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 821-924.
 12. Iniesta JA, Corral J, González-Conejero R, Piqueras C, Vicente V. Polymorphisms of platelet adhesive receptors: do they play a role in primary ICH. *Cerebrovasc Dis*. 2003;**15**(1-2):51-5. [PMID: 12499711](#) [DOI: 10.1159/000067126](#)
 13. Jørgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, Raaschou HO, Kampmann JP, Olsen TS. Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovascular Dis*. 2002;**13**(3):204-9. [PMID: 11914539](#) [DOI: 10.1159/000047777](#)
 14. Bae HG, Jeong DS, Doh JW, Lee KS, Yun IG, Byun BJ. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive ICH. *Cerebrovascular Dis*. 1999;**9**(2):102-8. [DOI: 10.1159/000015906](#)
 15. Donahoe M. Very high systemic arterial blood pressure. In: Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP, editors. *Text book of critical care*. 7th ed. New York: Elsevier; 2017. P. 19-23.

Archive of SID