

## بررسی اثر ترکیب فنتانیل - دروپریدول در کاهش پاسخ فشاری به لارنگوسکوپی و لوله گذاری حین القای بیهوشی بیماران پره اکلامپسی

دکتر سیمین آتش خوئی<sup>۱</sup>، دکتر مهتری جعفری شبیری<sup>۲</sup>، دکتر سهراب نگارگر<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: استادیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز E-mail: siminatashkhoui@yahoo.com

<sup>۲</sup> استادیار گروه زنان و مامایی <sup>۳</sup> استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

**زمینه و هدف:** پره اکلامپسی از علل شایع مرگ و میر مادری است. مشکل عمده در این بیماران القای بیهوشی عمومی و افزایش بیش از حد فشار خون طی لارنگوسکوپی و لوله گذاری تراشه است که به طور قابل توجهی فشار داخل مغزی و خطر خون ریزی مغزی را افزایش می دهد. چندین روش به منظور به حداقل رساندن افزایش فشارخون حین لارنگوسکوپی و لوله گذاری در این بیماران وجود دارد. هدف از این بررسی، ارزیابی اثر ترکیب فنتانیل- دروپریدول (تلامونال) در کاهش پاسخ های قلبی- عروقی ناشی از لارنگوسکوپی و لوله گذاری در بیماران دچار پره اکلامپسی بود.

**روش کار:** در این مطالعه، تعداد ۳۰ خانم حامله با پرفشاری خون حاملگی که تحت بیهوشی عمومی جهت سزارین اورژانس قرار گرفتند، انتخاب شدند. تمام بیماران فشار دیاستولیک پا برجای بیشتر یا مساوی ۱۰۰ میلی متر جیوه داشتند و تحت درمان با داروهای کاهش دهنده فشار خون بودند. در تمام بیماران بیهوشی عمومی به روش استاندارد انجام شد. تنها در گروه تجربی از ترکیب فنتانیل- دروپریدول ۵ دقیقه قبل از القای بیهوشی استفاده شد.

**یافته ها:** فشار خون و تعداد ضربان قلب در ۸۶/۶٪ بیماران گروه تجربی بهبود یافت. میانگین افزایش فشار سیستولیک و تعداد ضربان قلب مادر به دنبال لارنگوسکوپی و لوله گذاری در دو گروه تفاوت معنی دار داشت ( $p=0/0001$ ). مقایسه میانگین نمره آپگار نوزادان در دقایق اول و پنجم تولد معنی دار نبود.

**نتیجه گیری:** استفاده از ترکیب فنتانیل - دروپریدول در القای بیهوشی اغلب مادران دچار پره اکلامپسی موجب کاهش قابل توجه در پاسخ سیستم سمپاتیک به لارنگوسکوپی و لوله گذاری تراشه بدون آثار سوء در نوزادان می شود.

**واژه های کلیدی:** فنتانیل، دروپریدول، پره اکلامپسی، لوله گذاری داخل تراشه، پاسخ های قلبی- عروقی

تاریخ وصول: ۸۳/۴/۱ درخواست اصلاحات نهایی: ۸۳/۱۱/۶ پذیرش: ۸۴/۲/۱۰

### مقدمه

حین القای بیهوشی، تشدید پرفشاری خون طی لارنگوسکوپی و لوله گذاری تراشه است که به علت غلظت بالای نور آدرنالین در گردش می باشد. افزایش شدید در فشار شریانی با مرگ و میر در مادر و جنین همراه است [۱-۶].

روش هایی جهت به حداقل رساندن افزایش فشار خون حین القای بیهوشی عمومی از قبیل تجویز مهار کننده های گیرنده  $\beta$  ( $\beta$  بلاکرها) مثل اسمولول و

پره اکلامپسی در ۱۰-۷ درصد کل حاملگی ها دیده می شود [۱]. پرفشاری خون در دوران حاملگی علت ۱۵-۱۹ درصد مرگ و میر مادری در آمریکا و انگلستان را تشکیل می دهند و در ۵۰٪ این حاملگی های زایمان به طریقه سزارین انجام می شود [۳-۱]. در شرایط اورژانس جهت سزارین این موارد از بیهوشی عمومی استفاده می شود. یکی از مشکلات این بیماران

بعد از آماده شدن جراح جهت عمل تنها در گروه تجربی ترکیب فنتانیل - دروپریدول (تالامونال) به میزان ۲ میلی لیتر تجویز شد. بعد از ۵ دقیقه، القای بیهوشی عمومی به بیماران هر دو گروه بطور یکسان به روش استاندارد با تیوپنتال سدیم (۴ میلی گرم بر کیلو گرم) و سوکسینیل کولین (۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت متوالی سریع و فشار روی کریکویید به منظور کاهش خطر آسپیراسیون انجام شد. سپس اقدام به لارنگوسکوپي و لوله گذاری تراشه با لوله مناسب شد.

نگهداری بیهوشی با هالوتان  $MAC^{2/5}$  همراه  $N_2O$  در غلظت ۵۰٪ در اکسیژن بود. جهت شلی عضلانی آتراکوریوم به مقدار ۰/۲ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد و در صورت تجویز قبلی سولفات منیزیم از مقدار آن کاسته شد. اندازه گیری فشار خون مادر در زمان های زیر انجام شد:

- ۱- قبل از ورود بیمار به اتاق عمل ۲- قبل از تزریق تالامونال ۳- پنج دقیقه بعد از تزریق تالامونال ۴- بلافاصله بعد از القای بیهوشی و قبل از لارنگوسکوپي
- ۵- بعد از لوله گذاری تراشه ۶- طی بیهوشی و جراحی ۷- بعد از ساکشن حلق و خارج کردن لوله علاوه بر آن، تعداد ضربان قلب، تغییرات ECG و اشباع اکسیژن شریانی مادر و همچنین نمره آپگار نوزاد در دقایق اول و پنجم تولد ثبت شد. برای بررسی داده‌ها از آزمون Mann-Whitney و Student's t استفاده شد. اطلاعات با کمک نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

میانگین سن، وزن، تعداد حاملگی، حداکثر فشار خون سیستولیک، تعداد ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی مادر قبل از ورود به مطالعه و همچنین مدت لارنگوسکوپي در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۱).

لابتالول یا دوزهای کوچکی از فنتانیل قبل از شروع بیهوشی و یا استفاده از مقادیر زیادتر تیوپنتال سدیم پیشنهاد شده است [۳، ۶، ۷].

تجویز ترکیب فنتانیل (۲۰۰ میکرو گرم) و دروپریدول (۵ میلی گرم) جهت سرکوب پاسخ فشاری به لوله گذاری تراشه در ۲۶ خانم دچار پره اکلامپسی شدید به طور موفقیت آمیزی موجب کاهش فشار خون در ۸۰٪ موارد شد [۳].

استفاده از فنتانیل - دروپریدول<sup>۱</sup> طی القای بیهوشی قادر به تثبیت قلبی - عروقی نیست ولی برای کاهش پاسخ قلبی - عروقی به لارنگوسکوپي و لوله گذاری تراشه به وسیله مهار ترشح کاتکول آمین به کار می رود [۳].

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر این ترکیب دارویی بر تغییرات فشار شریانی مادر در زمان لارنگوسکوپي و لوله گذاری تراشه حین القای بیهوشی انجام شد.

### روش کار

در یک کار آزمایشی بالینی دوسوکور تعداد ۳۰ خانم حامله دچار پره اکلامپسی کاندید سزارین اورژانس در سنین بین ۲۰-۳۵ سال با فشار دیاستولیک یا بر جای بیشتر یا مساوی ۱۰۰ میلی متر جیوه و پروتئین اوری قابل توجه بطور تصادفی در دو گروه ۱۵ نفری مطالعه شدند.

تمام بیماران در حاملگی ترم بوده و هیچ کدام مشکل جنینی از قبیل برادیکاردی جنینی، جنین نارس و ... نداشتند. بعد از ورود بیمار به اتاق عمل و تثبیت راه وریدی، تزریق محلول کریستالوئید و تجویز اکسیژن ۱۰۰٪ با ماسک صورت شروع شد. داروی ضد پر فشاری خون (هیدرالازین) در صورت لزوم شروع و یا ادامه داشت.

<sup>۱</sup> امروزه ترکیب فنتانیل - دروپریدول به شکل محلولی به نام تالامونال (Innovar) تهیه می شود که حاوی ۲/۵ میلی گرم دروپریدول و ۵۰ میکروگرم فنتانیل در هر میلی لیتر است.

<sup>2</sup> Minimum Alveolar Concentration

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای زمینه ای در دو گروه مطالعه

گروه مطالعه	گروه مقایسه	گروه تجربی	سطح معنی داری
متغیر			
سن ( سال )	۲۷/۶۷ (± ۵/۱۰)	۲۷/۴۷ (± ۵/۸۷)	۰/۳۷
وزن ( Kg )	۷۹/۲۰ (± ۶/۵۹)	۷۶/۷۳ (± ۸/۹۸)	۰/۳۵
تعداد حاملگی	۱/۸۷ (± ۱/۱۲)	۱/۹۳ (± ۱/۱۰)	۰/۸۷
حداکثر فشار خون سیستولیک قبل از ورود به اتاق عمل (mmHg)	۱۶۰/۸ (± ۱۰/۵۷)	۱۶۲/۰ (± ۱۴/۲۴)	۰/۷۹
حداکثر تعداد ضربان قلب قبل از ورود به اتاق عمل (ضربان/دقیقه)	۱۰۸/۲ (± ۱۴/۵۸)	۱۱۰/۶ (± ۱۶/۴۷)	۰/۶۷
حداکثر میزان اشباع اکسیژن شریانی قبل از ورود به اتاق عمل (%)	۹۶/۴ (± ۰/۶۴)	۹۶/۶ (± ۰/۶)	۰/۵۹
مدت لارنگوسکوپ	۱۵/۰ (± ۱/۶۹)	۱۵/۱۳ (± ۲/۱۶)	۰/۸۵
مدت عمل (دقیقه)	۵۸/۶۷ (± ۸/۵۵)	۵۵/۶۷ (± ۷/۲۳)	۰/۴۰

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار تغییرات فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب مادر قبل از القای بیهوشی تا بعد از لارنگوسکوپ در دو گروه مطالعه

گروه مطالعه	گروه مقایسه	گروه تجربی	سطح معنی داری
متغیر			
تغییرات فشار خون سیستولیک (mmHg)	+۵۷/۹۳ ± ۱۵/۷۳	-۲۵/۳۳ ± ۲۰/۶۵	۰/۰۰۰۱
تغییرات تعداد ضربان قلب (ضربان /دقیقه)	+۳۱/۹۳ ± ۱۱/۲۹	-۱۲/۷۳ ± ۳/۴۴	۰/۰۰۰۱

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولیک بعد از خارج کردن لوله و نمره آپگار نوزادان در دقایق اول و پنجم بعد از تولد در دو گروه مطالعه

گروه مطالعه	گروه مقایسه	گروه تجربی	سطح معنی داری
متغیر			
حداکثر تغییرات فشار خون سیستولیک بعد از خارج کردن لوله (mmHg)	± ۱۲/۵۷ +۲۵/۱۳	+۱۹/۴۷ ± ۹/۱۴	۰/۲۸
نمره آپگار نوزادان			
دقیقه اول	۸/۲۰ ± ۱/۰۸	۸/۲۷ ± ۱/۲۲	۰/۹۰
دقیقه پنجم	۹/۹۳ ± ۰/۲۵	۹/۷۳ ± ۰/۴۵	۰/۳۶

بین دو گروه نشان می‌داد که این مانورها به پرفشاری خون قابل توجه در تمام بیماران منجر می‌شود و بین دو گروه تفاوت معنی دار از این نظر وجود نداشت (جدول ۳).

### بحث

القای بیهوشی در بیماران با تغییرات فشار خون به لارنگوسکوپ و لوله گذاری تراشه همراه است [۱]. لارنگوسکوپ و لوله گذاری در بیماران هیپرتانسیو با فشار دیاستولیک بیشتر یا مساوی ۱۰۰ میلی متر جیوه سبب پاسخ فشاری افزایشده می‌شود که در بیماران پره اکلامپسی با بالاترین و بزرگترین خطر برای مادر و جنین همراه است [۳-۱].

فشار خون و تعداد ضربان قلب مادر در ۸۶/۶٪ بیماران گروه تجربی بهبود یافت، به طوری که میانگین افزایش ضربان قلب و فشار خون سیستولیک مادر به دنبال لارنگوسکوپ و لوله گذاری در گروه مقایسه به طور معنی داری بیشتر از گروه تجربی بود (p = ۰/۰۰۰۱) (جدول ۲).

پایش ECG حین بیهوشی طبیعی بود و هیچ گونه اختلال ریتم وجود نداشت. مقایسه تغییرات ECG و نیز فشار خون، تعداد ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی مادر طی جراحی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

میانگین نمره آپگار نوزادان دو گروه در دقایق اول و پنجم تفاوت معنی داری نداشت. مقایسه افزایش فشار خون شریانی بعد از ساکشن و خارج کردن لوله

۲/۵ میکروگرم بر کیلوگرم یا آلفنتانیل ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم پاسخ فشاری به لارنگوسکوپ و لوله گذاری را بدون اثر جانبی در جنین یا نوزاد کاهش داده است [۱۰].

بسیاری از داروهای هوشبر و آنا لژزیک به درجات متفاوت از جفت عبور می کنند، اما اغلب آنها به وسیله جنین به خوبی تحمل می شوند. استفاده از مخدر های صناعی کوتاه اثر به صورت اینتراتکال یا سیستمیک سبب حداقل اثر اجتناب از در معرض قرار گرفتن جنین یا نوزاد با این دسته از داروها می شود [۱۱-۱۲].

فنتانیل داروی مفیدی جهت بیهوشی عمومی یا منطقه ای برای سزارین است. بدون توجه به دوز مادری سطوح دارو در نوزاد پایین بوده و همیشه کمتر از سطوح مادری است. کاهش تغییر پذیری ضربان به ضربان، تعداد ضربان قلب جنین<sup>۳</sup> بعد از تجویز فنتانیل گزارش شده است. دپرسیون تنفسی، نمره آپگار پایین و کاهش فشار شریان و ورید نافی نیز گزارش شده است [۱۳، ۱۱، ۳، ۱].

دروپریدول به علت کاهش فشار خون در اثر مهار آدرنرژیک با تعدیل پاسخ فشاری به لوله گذاری تراشه قبل از القای بیهوشی همراه است و نشان داده شده است که نسبت به لیدوکائین در این مرحله ارجحیت دارد. هیچ اثر جانبی از تجویز دروپریدول قبل از بیهوشی در مادران دچار پره اکلامپسی روی جنین یا نوزاد دیده نشده است [۱۳ و ۸-۱۰].

نتایج مطالعات نشان می دهد اگر چه کنترل موثری از فشار خون با هیدرالازین در تعداد زیادی از بیماران قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل و قبل از بیهوشی به عمل می آید اما از پیک های فشاری به دنبال ترشح کاتکول آمین ها جلوگیری نمی کند. ترکیب فنتانیل- دروپریدول با مهار ترشح کاتکول آمین ها، از پیک های فشاری طی لارنگوسکوپ جلوگیری می نماید [۹-۸].

نتایج مطالعه حاضر با مطالعات گذشته مطابقت دارد و نشان می دهد که تجویز این ترکیب دارویی

افزایش ناگهانی فشار سیستولیک در پره اکلامپسی سبب افزایش معنی دار در میزان بروز خون ریزی مغزی و ادم ریوی می شود. پارگی کشنده آنوریسم داخل مغزی (که در حاملگی رخ می دهد) در زمان القای بیهوشی بیشتر از زمان های دیگر اتفاق می افتد [۵-۱].

لارنگوسکوپ و لوله گذاری تراشه در مادران مبتلا به پرفشاری خون شدید با حملات افزایش فشار همراه است. در حین لارنگوسکوپ غلظت هورمون های نورآدرنالین در گردش به ویژه در بیماران مبتلا به پرفشاری خون افزایش می یابد. آزاد سازی مداوم کاتکول آمین ها جریان خون رحمی را کاهش داده و جنین را در معرض خطر قرار می دهد. به این دلیل هر روش بیهوشی که سبب کاهش نور آدرنالین در گردش شود ارجح است [۴، ۳ و ۶].

روش های مختلفی برای کنترل پرفشاری خون قبل و حین بیهوشی این بیماران وجود دارد. داروهای ضد فشار خون قبل از بیهوشی کنترل موثر فشار خون قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل را نشان می دهند اما از پیک های فشاری به دنبال ترشح کاتکول آمین ها حین لارنگوسکوپ و لوله گذاری تراشه پیشگیری نمی کنند [۳، ۱ و ۶].

در بیماران سالم (بدون بیماری فشار خون) پاسخ معمول به لوله گذاری تراشه ممکن است با تجویز قبلی فنتانیل، لیدوکائین یا لابتالول اجتناب شود [۳، ۱ و ۷]. استفاده از دوز پایین فنتانیل (۱۰۰-۵۰ میکروگرم) پاسخ فشاری به لارنگوسکوپ در مبتلایان به پره اکلامپسی را نیز خاموش می کند [۳-۱]. تجویز فنتانیل به مادر با دوز پایین در عرض ۱۵ دقیقه از سزارین اثرات جانبی روی گازهای خون طناب نافی یا نمره آپگار یا نمره های رفتاری عصبی نوزاد<sup>۱</sup> ایجاد نمی کند [۱، ۳، ۱ و ۹]. در مطالعه روت<sup>۲</sup> و همکاران روی ۴۰ بیمار با پرفشاری خون حاملگی که تحت سزارین با بیهوشی عمومی قرار گرفته بودند استفاده از فنتانیل

<sup>۱</sup> Neurobehavioral Scores

<sup>۲</sup> Rout

<sup>۳</sup> Beat-to-Beat Variability Fetal Heart Rate

Anesthesia, 2<sup>nd</sup> ed. London: Mosby, 1999: 875-909.

4- Hodgkinson R, Husain FJ, Hayashi RH. Systemic and pulmonary blood pressure during caesarean section in parturients with gestational hypertension. *Can Anaesth Soc J*. 1980 Jul; 27(4): 389-94.

5- Cunningham FG, Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jan; 182(1pt 1): 94-100.

6- Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul; 183(1): 1S-22S.

7- Ramanathan J, Sibai BM, Mabie WC, Chauhan D, Ruiz AG. The use of labetalol for attenuation of the hypertensive response to endotracheal intubation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Sep; 159(3): 650-4.

8- Lawes EG, Downing JW, Duncan PW, Bland B, Lavies N, Gane GA. Fentanyl-Droperidol supplementation of rapid sequence induction in the presence of severe pregnancy-induced and pregnancy-aggravated hypertension. *Br J Anaesth*. 1987 Nov; 59(11): 1381-91.

9- Datta S. *Obstetric Anesthesia Hand Book*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Hanly and Belfus, 2000: 238-9.

10- Rout CC, Rocke DA. Effects of alfentanil and fentanyl on induction of anaesthesia in patients with severe pregnancy-induced hypertension. *Br J Anaesth*. 1990; 65(4): 468-74.

11- Jain K, Grover VK, Mahajan R, Batra YK. Effects of varying doses of fentanyl with low dose spinal bupivacaine for caesarean delivery in patients with pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Anesth*. 2004 Oct; 13(4): 215-20.

12- Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetrics analgesics and anesthetics on the neonate review. *Paediatr Drugs*. 2003; 5(9): 615-27.

13- Curran J, Crowley M, O'sullivan G. Droperidol and endotracheal intubation. Attenuation of pressor response to laryngoscopy and intubation. *Anaesthesia*. 1980 Mar; 35(3): 290-4.

قبل از القای بیهوشی عمومی کنترل بهتری از پاسخ فشاری به لارنگوسکوپی و لوله گذاری تراشه در بیماران دچار پره اکلامپسی بدون اثر جانبی در جنین یا نوزاد ایجاد می کند، اما باید به خاطر داشت که این تکنیک محدود به واحدهایی است که مجهز به بخش مراقبت از نوزادان<sup>۱</sup> بوده و دستیار نوزادان تجربه لازم در برخورد با نوزادی که داروهای فوق را دریافت نموده است داشته باشد [۸-۹].

مطالعات نشان می دهد که کنترل فشار خون در پایان بیهوشی طی ساکشن حلق و خارج کردن لوله رضایت بخش نیست و داروهای مخدر سنتتیک درست قبل از قطع بیهوشی ضروری است [۸، ۳، ۱]. مطالعه حاضر نیز نشان داد که ساکشن حلق و خارج کردن لوله در هر دو گروه با افزایش پاسخ فشاری همراه است.

نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می کند که ۵ میلی گرم درورپیدول به اضافه ۱۰۰ میکروگرم فنتانیل (۲ میلی لیتر تالامونال) قبل از القای بیهوشی بطور موثری پاسخ معمول فشاری سمپاتیک به لارنگوسکوپی و لوله گذاری را در تعداد زیادی از بیماران پره اکلامپسی که پرفشاری خون شدید داشته و داروی ضد فشار خون دریافت کرده اند خاموش می کند. کاربرد این داروها قبل از زایمان سبب دپرسیون قابل توجه نوزاد و در مرحله بلافاصله بعد از عمل در نوزادان بدون آسفیکسی داخل رحمی نمی شود. پیشنهاد می شود روش بیهوشی برای اداره بیهوشی این زیر گروه از مادران با پرفشاری حاملگی از توجه بیشتری برخوردار شود.

## منابع

- 1- Miller RD. *Anesthesia*, 5<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone, 2000: 303, 314, 335-6, 2053-5.
- 2- Santos AC, Birnbach DJ. Spinal anesthesia in the parturient with severe preeclampsia: Time for reconsideration. *Anesth Analg*. 2003 Sep; 97(3): 621-2.
- 3- Gambling DR, Writer D. Hypertensive Disorders. In: Chustnut DH, editor. *Obstetric*

<sup>1</sup> Neonatal Intensive Care Unit