

Comparing the effect of halothane and isoflurane in combination and alone for controlled hypotension in spinal column surgeries

Arash Farboud, M.D.

Sina Ghaffaripoor, M.D.

Afshin Amini, M.D.

Kambiz Zahoori, M.D.



انجمن آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه ایران



ABSTRACT

Background: Deliberate hypotension by different methods is a useful technique in anesthesia. This technique by decreasing bleeding provides a better surgical field while reducing the need for allogenic blood transfusion. One method is to use the inhalational anesthetics. In the present research halothane and isoflurane, each one alone and in combination have been compared regarding their arterial blood pressure reducing effect. The aim of this research is to find a simple and suitable technique for blood pressure reduction during surgery.

Materials & Methods: Sixty spinal column surgery patients (duration of surgeries: 1-3 hrs), with ASA physical status class one and between 19-44 yrs of age, were allocated randomly to three groups (20 in each). All of the patients were operated by one surgeon. Induction of anesthesia was similar for all patients. Then maintenance phase of anesthesia was started differently in each group as:

Group 1: Halothane (1.2 MAC) + Nitrous oxide (50%) + Oxygen (50%)

Group 2: Isoflurane (1.2 MAC) + Nitrous oxide (50%) + Oxygen (50%)

Group 3: Halothane (0.6 MAC) + Isoflurane (0.6 MAC) + Nitrous oxide (50%) + Oxygen (50%)

The patients' blood pressures were measured from the beginning of anesthesia till the end of the surgery by "NIBP" (non - invasive blood pressure) monitoring every 5 minutes. The recorded data were analyzed by one-way analysis of variance (one-way ANOVA) and Scheff's paired compare means tests.

Results: The results showed that the mean arterial blood pressure has greater drop in group 3 (halothane + isoflurane comparing groups 1 and 2 (p values

مقایسه اثر استفاده توأم از هالوتان و ایزوفلوران با کاربرد هریک به تنهایی برای کاهش فشار خون کنترل‌شده در جراحی‌های ستون فقرات

دکتر آرش فربود

استادیار بخش بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر سينا غفاری پور

استادیار بخش بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر افشین امینی

استادیار بخش بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر کامبیز ظهوری

استادیار بخش بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

0.04% and 0.014 respectively).

Conclusion: It can be concluded that the blood pressure lowering effect of halothane and isoflurane in combination is more effective than isoflurane of halothane alone.

Key words: Hyotension, controlled; Halothane; Isoflurane



سابقه و هدف: کاهش عمدی فشار خون به روش‌های مختلف تکنیکی مؤثر در بیهوشی است. این تکنیک با کاهش میزان خونریزی سبب بهبود موضع جراحی و کاهش نیاز به ترانسفوزیون خون آلوترنیک می‌گردد. یکی از روش‌های مزبور کاهش عمدی استفاده از هوشبرهای تبخیری است. در این تحقیق اثر استفاده توأم از هالوتان و ایزوفلوران با استفاده از هریک به تنهایی در کاهش فشار خون شریانی مقایسه شده است. هدف از این تحقیق دستیابی به روشی مناسب و ساده برای پایین آوردن فشار خون به هنگام جراحی است.

مواد و روش‌ها: تعداد ۶۰ بیمار جراحی ستون مهره‌ها (محدوده زمانی اعمال جراحی: ۱ تا ۳ ساعت) با وضعیت فیزیکی یک کلاس ASA^۱ و محدوده سنی ۱۹ تا ۴۴ سال انتخاب و به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی ۲۰ نفره تقسیم شدند. همه بیماران توسط یک جراح تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در همه بیماران با روش مشابهی بیهوشی القاء شد. سپس فاز نگهدارنده بیهوشی در هر گروه با روش ویژه خود آغاز گردید:

گروه اول: هالوتان (MAC ۱/۲) + نیتروس اکسید (۵۰٪) + اکسیژن (۵۰٪)

گروه دوم: ایزوفلوران (MAC ۱/۲) + نیتروس اکسید (۵۰٪) + اکسیژن (۵۰٪)

گروه سوم: هالوتان (MAC ۰/۶) + ایزوفلوران (MAC ۰/۶) + نیتروس اکسید (۵۰٪) + اکسیژن (۵۰٪).

فشار خون بیماران از زمان شروع بیهوشی تا پایان عمل هر ۵ دقیقه یک بار به روش غیر تهاجمی اندازه‌گیری شد.^۲ در پایان داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌راهه (آنووا یک‌راهه)^۳ و مقایسه دو به دوی میانگین‌های شف^۴ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج این بررسی نشان می‌دهد که فشار خون متوسط شریانی در گروه سوم (هالوتان + ایزوفلوران) نسبت به گروه اول (هالوتان) و دوم (ایزوفلوران) کاهش بیشتری داشته است (p value به ترتیب ۰/۰۱۴ و ۰/۰۴).

نتیجه‌گیری: بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثر پایین آوردن فشار خون ترکیب هالوتان و ایزوفلوران از هالوتان یا ایزوفلوران به تنهایی بیشتر است.

کل واژه‌گان: هیپوتانسیون کنترل؛ هالوتان؛ ایزوفلوران.

1. American Society of Anesthesiologists
2. Non invasive blood pressure
3. One-way ANOVA
4. Scheff's paired compare means test

مقدمه

داروی کاهش دهنده فشار است که هر یک با مکانیسمی متفاوت عمل می‌کنند. نشان داده شده است که این روش درمانی ضمن کم کردن دوز مورد نظر هر دارو، کم کردن عوارض مربوط به آن و افزایش پذیرش و همکاری بیمار، بعضاً سبب ایجاد اثرات سینرژستیک می‌گردد. (۷، ۸، ۹)

هدف این پژوهش بررسی این موضوع است که آیا استفاده همزمان از هالوتان و ایزوفلوران در دوزهای معادل از لحاظ قدرت هوش‌بری،^۴ می‌تواند با ایجاد یک اثر سینرژستیک فشار خون شریانی را به نحو مؤثرتری نسبت به استفاده از هر یک به تنهایی کاهش دهد؟

مواد و روش‌ها

این بررسی یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده است که پس از تصویب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز بر روی بیماران الکتیو جراحی ستون مهره‌ها انجام شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪/۶۰ بیمار تعیین شد. پیش از شرکت در مطالعه از همه بیماران رضایت شفاهی گرفته شد.

بیماران در محدوده سنی ۱۹ تا ۴۴ سال و در وضعیت فیزیکی کلاس یک "ASA"^۵ قرار داشتند و توسط یک متخصص جراحی مغز و اعصاب تحت اعمال جراحی الکتیو ستون مهره‌ها (در محدوده ۱ تا ۳ ساعت) قرار گرفتند. شرایط کنار گذاشته شدن بیماران از مطالعه عبارت بود از: سابقه فشار خون بالا، ابتلا به بیماری‌های جدی قلبی - عروقی، اختلال عملکرد کبدی و کلیوی، اختلالات سیستم انعقادی و مصرف داروهای مؤثر بر فرآیند انعقاد

کاهش عمدی فشار خون یکی از تکنیک‌هایی است که در بیهوشی کاربرد زیادی دارد تا جایی که گاه نتیجه عمل را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هدف اصلی استفاده از این روش کاهش میزان خونریزی است که از یک سو موضع عمل مناسبی برای جراح ایجاد می‌کند و از طرف دیگر در بسیاری از موارد نیاز به تجویز خون را برطرف می‌سازد و از پی آمدهای منفی آن به ویژه خطر انتقال عفونت‌های قابل سرایت از طریق تزریق خون جلوگیری به عمل می‌آورد. برای دستیابی به این منظور تاکنون از روش‌های دارویی و غیر دارویی متعددی بهره گرفته شده است که هر یک ویژگی، کارآیی و عوارض خاص خود را به همراه داشته است.

یکی از روش‌های نسبتاً متداول بهره‌گیری از عارضه کاهش دهندگی فشار خون هوشبرهای تبخیری است. داروهای هوشبر تبخیری هالوتان و ایزوفلوران هر یک با مکانیسمی جداگانه تأثیر ثابت شده‌ای در کاهش فشار خون شریانی دارند.^(۲، ۳) هالوتان عمدتاً با کاهش برون‌ده قلبی و ایزوفلوران با کم کردن مقاومت عروقی سبب پایین آوردن فشار خون شریانی می‌شوند.^(۲، ۴) در دهه‌های ۶۰ و ۷۰ میلادی تأثیر استفاده همزمان دو هوشبر تبخیری بر روی عمق بیهوشی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که برآیند این تداخل اثر می‌تواند به صورت اثر جمعی،^۱ سینرژستیک و گاهی حتی آنتاگونیستیک بروز کند.^(۵) در سال ۲۰۰۳ میلادی ایگر^۲ و همکارانش نشان دادند که استفاده توأم هالوتان و ایزوفلوران می‌تواند اثری جمعی بر عمق بیهوشی و حداقل غلظت آلوتولی^۳ داشته باشد.^(۶) از طرف دیگر یکی از روش‌هایی که نزدیک به چند دهه برای کنترل فشار خون بیماران دچار فشار خون بالا مورد استفاده قرار می‌گیرد استفاده همزمان از چند

1. additive

2. Eger

3. Minimum alveolar concentration (MAC)

4. EquiMAC

5. American Society of Anesthesiologists

در پایان، داده‌های گروه‌ها به صورت دو به دو با استفاده از روش آماری تحلیل واریانس یک‌راهه روش شف به کمک نرم‌افزار SPSS (Version 11.5) مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی "p value" کمتر از ۰/۰۵ به لحاظ آماری با اهمیت تلقی شده است.

یافته‌ها

خصوصیات دموگرافیک بیماران شرکت داده شده در این مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در تحلیل واریانس یک‌راهه از داده‌های جدول با توجه به اینکه مقدار "F" برای هر دو متغیر بسیار ناچیز بود (نزدیک به صفر) می‌توان گفت که تفاوت معنی‌داری در بین میانگین‌های سن، وزن و نسبت زن به مرد بین گروه‌ها وجود ندارد.

در جدول شماره ۲ میانگین درصد کاهش فشار خون در هر گروه نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود میزان افت فشار خون در گروه هالوتان + ایزوفلوران (۱۸/۲۰٪) بوده و از گروه هالوتان (۱۰/۳۵٪) و ایزوفلوران (۸/۵۵٪) بیشتر است. این اختلاف در شکل شماره ۱ یک مشاهده می‌شود.

در جدول شماره ۳ با استفاده از روش شف داده‌های مربوط به تغییرات فشار خون در میان گروه‌ها به صورت دو به دو مورد مقایسه گرفته است (فاصله اطمینان: ۹۵٪). این مقایسه نشان می‌دهد که در گروه سوم (هالوتان + ایزوفلوران) فشار خون افت بیشتری داشته است و اختلاف افت فشار خون در این گروه با گروه اول (هالوتان) و گروه دوم (ایزوفلوران) از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (p value به ترتیب ۰/۰۴ و ۰/۰۱۴).

خون و مواجهه اخیر با هوشبرهای تبخیری. بیماران با استفاده از روش تصادفی‌سازی بلوکی^۱ در سه گروه جای گرفتند: گروه هالوتان، گروه ایزوفلوران و گروه هالوتان + ایزوفلوران.

پس از ورود بیمار به اتاق عمل، برقراری راه وریدی و اتصال پایشگرهای لازم فشار خون متوسط سرخرگی^۲ بیماران با روش غیرتهاجمی اندازه‌گیری و ثبت شد (فشار خون پایه). سپس بیهوشی با روشی مشابه در همه بیماران القا شد (میدازولام: ۳۰ میکروگرم / کیلوگرم، فنتانیل: ۲ میکروگرم / کیلوگرم، مورفین: ۰/۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم، سدیم تیوپنتال: ۶ میلی‌گرم / کیلوگرم، آتراکوریوم: ۰/۷ میلی‌گرم / کیلوگرم). پس از لوله‌گذاری برای بیماران مرحله نگهداری بیهوشی در هر گروه با روش ویژه خود ادامه پیدا کرد:

گروه اول: هالوتان (MAC ۱/۲) + نیتروس اکسید (۵۰٪) + اکسیژن (۵۰٪)

گروه دوم: ایزوفلوران (MAC ۱/۲) + نیتروس اکسید (۵۰٪) + اکسیژن (۵۰٪)

گروه سوم: هالوتان (MAC ۰/۶) + ایزوفلوران (MAC ۰/۶) + نیتروس اکسید (۵۰٪) + اکسیژن (۵۰٪)

در این مرحله هیچ داروی دیگری به بیماران داده نمی‌شد. غلظت دمی هوشبرهای استنشاقی از ۱۵ دقیقه پیش از پایان جراحی بتدریج کم و قطع شد.

فشار خون متوسط بیماران هر ۵ دقیقه یک بار به روش غیرتهاجمی از لحظه شروع بیهوشی تا پایان عمل به طور خودکار اندازه‌گیری و ثبت شد. برای به دست آوردن درصد افت فشار خون متوسط در هر بیمار همه فشارهای متوسط ثبت شده به ترتیب از فشار خون متوسط اولیه کم شد. میانگین این اختلافات محاسبه و به صورت درصد افت فشار متوسط نسبت به فشار متوسط اولیه تعریف گردید.

1. Blockwise randomization

2. Mean arterial pressure (MAP)

جدول شماره ۱: یافته‌های دموگرافیک بیماران

متغیرها	گروه‌ها	گروه اول	گروه دوم	گروه سوم
میانگین سن (سال)	۳۷/۵	۳۷	۳۵/۴	
میانگین وزن (کیلوگرم)	۶۴	۶۵/۵	۶۵	
نسبت زن به مرد	۲/۳	۱	۱	

جدول شماره ۲: میزان کاهش فشار خون متوسط در ۳ گروه

میانگین	بالا ترین حد	پایین ترین حد	خطای معیار	انحراف معیار	گروه اول (هالوتان)
%۱۰/۳۵	%۲۱	%-۴	۱/۶۳	۷/۳۰	
%۸/۵۵	%۲۰	%-۵	۱/۶۸	۷/۵۳	گروه دوم (ایزوفلوران)
%۱۸/۲۰	%۴۲	%-۱۸	۳/۰۹	۱۳/۸۵	گروه سوم (هالوتان + ایزوفلوران)

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین‌های کاهش فشار خون شریانی گروه‌ها به صورت دو به دو

فاصله اعتماد ۹۵٪						
گروه شاخص	گروه مقایسه	تفاوت میانگین	خطای استاندارد	p value	حد پایینی	حد بالایی
هالوتان	ایزوفلوران	۱/۸۰	۳/۱۷۳	۰/۸۵۲	-۶/۱۸	۹/۷۸
هالوتان + ایزوفلوران	ایزوفلوران	-۷/۸۵	۳/۱۷۳	۰/۰۵۵	-۱۵/۸۳	۰/۱۳
ایزوفلوران	هالوتان	-۱/۸۰	۳/۱۷۳	۰/۸۵۲	-۹/۷۸	۶/۱۸
هالوتان + ایزوفلوران	ایزوفلوران	-۹/۶۵	۳/۱۷۳	۰/۰۱۴	-۱۷/۶۳	-۱/۶۷
هالوتان + ایزوفلوران	هالوتان	۷/۸۵	۳/۱۷۳	۰/۰۵۵	-۰/۱۳	۱۵/۸۳
ایزوفلوران	ایزوفلوران	۹/۶۵	۳/۱۷۳	۰/۰۱۴	۱/۶۷	۱۷/۶۳



غلظت‌های آلوئولی بالا از آن دارو نیاز پیدا شده است.^(۱۲، ۲) لام^۱ و همکارانش در بررسی خود در مورد اثر کاهش دهندگی فشار خون ایزوفلوران در جراحی آنورسیم مغز از غلظت بالای این ماده هوشبر (در حدود ۴٪) استفاده کردند.^(۱۳) کاربرد یک هوشبر تبخیری با دوز بالا به منظور پایین آوردن فشار خون بعضاً منجر به بروز عوارض جانبی آن می‌گردد. در بررسی پرایس-رابرتس^۲ و لوید^۳ که طی آن برای پایین آوردن فشار خون از غلظت‌های بالای هالوتان (۳٪) استفاده شده بود در دو مورد از پانزده بیمار آریتمی قلبی گزارش شد.^(۲) در مطالعه‌ای دیگر در مورد مقایسه اثر کاهش دهندگی فشار خون هالوتان با نیتروگلیسرین و ریدی افزایش غلظت دمی هالوتان به بالاتر از ۲/۵٪ در دو بیمار از پانزده بیمار گروه هالوتان آریتمی بطنی بروز کرد.^(۱۴) در بررسی حاضر برخلاف دو تحقیق یاد شده به دلیل آنکه پارامتر فشار

بحث

استفاده از دو ترکیب دارویی برای کاهش فشار خون روش نامعمولی نیست. تاکنون ترکیبات مختلف از خانواده‌های متفاوت دارویی مورد بررسی و آزمایش قرار گرفته است.^(۱۱، ۱۰) در مورد هوشبرهای تبخیری نیز باید گفت که نقش هر یک به عنوان داروی پایین آورنده فشار خون به تنهایی و یا در ترکیب با داروهای کاهش-دهنده فشار خون خوراکی یا وریدی تاکنون به شکلی گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. با وجود این تا به حال از مخلوط دو هوشبر تبخیری به منظور ادغام اثرات قلبی-عروقی آنها و کاهش فشار خون استفاده نشده است. همان‌گونه که از نتیجه این تحقیق برمی آید استفاده توأم از هالوتان و ایزوفلوران برای پایین آوردن فشار خون نسبت به استفاده از هر کدام به تنهایی در دوزهای معادل مؤثرتر است و این در واقع نشان‌دهنده نوعی تعامل سینرژستیک است. در بررسی‌هایی که در آنها از یک هوشبر تبخیری برای کاهش فشار خون کنترل (به عنوان تنها داروی کاهش دهنده فشار خون) استفاده شده اغلب به استفاده از

1. Lam
2. Prys - Roberts
3. Lloyd

نتیجه‌گیری

از مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب دو هوشبر استنشاقی هالوتان و ایزوفلوران بیش از هالوتان یا ایزوفلوران به تنهایی، فشار خون را پایین می‌آورد و بنابراین در کاهش عمده فشار خون در حین بیهوشی می‌توان از مخلوط این دو دارو استفاده کرد.

خون نه به‌عنوان یک هدف بلکه به‌عنوان یک پی‌آمد ناشی از تجویز مقادیر ثابتی از هوشبرهای تبخیری مورد ارزیابی قرار گرفت، نیاز به استفاده از غلظت‌های بالا از هوشبرهای تبخیری نبود. در عمل نیز موردی از اریتمی قلبی در هیچ یک از بیماران سه‌گروه مشاهده نشد. با وجود این شاید بتوان گفت که با توجه به نتیجه این بررسی استفاده همزمان از ایزوفلوران (که خاصیت آریتموژنیک کمتری نسبت به هالوتان دارد) با هالوتان به دلیل تأثیر سینرژستیک، این ترکیب امکان آن را فراهم می‌کند که ضمن دستیابی به مقادیر پایین‌تری از فشار خون از

REFERENCES

1. Aken, H.V., Miller, E.D. **Deliberate Hypotension**. In miller RD Anesthesia 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 1470-1490.
2. Prys-Roberts, C., Lloyd, J.W., Fisher, A., et al. **Deliberate profound hypotension induced with halothane: studies of haemodynamics and pulmonary gas exchange**. Br J Anaesth. 1974; 46: 105-16.
3. Lam, A.M., Gelb, A.W. **Cardiovascular effects of isoflurane-induced hypotension for cerebral aneurism surgery**. Anesthesia & Analgesia. 1983; 62 (8): 742-8.
4. Stevens, W.C., Cromwell, T.H., Halsey, M.J. et al. **The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension**. Anesthesiology. 1971; 35: 8-16.
5. Difazio, C.A., Brown, R.E., Ball, C.G. et al. **Additive effects of anesthetics and theories of anesthesia**. Anesthesiology. 1972; 36 (1): 57-63.
6. Eger, E.I., Xing, Y., Laster, M., et al. **Halothane and isoflurane have additive minimum alveolar concentration (MAC) in rats**. Anesthesia & Analgesia. 2003; 96 (5): 1350-3.
7. Weir, M.R. **The rational for combination versus single-entity therapy in hypertension**. American Journal of Hypertension. 1998; 11 suppl: 163-9.

8.

Moser, M., Black, H.R. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. American Journal of Hypertension. 1998; 11 Suppl: 73-8.

9.

Neutel, J.M., Smith, D.H.G., Weber, M.A. Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. American Journal of Hypertension. 2004; 17: 37-42

10.

Saarnivaara, L., Brander, P. Comparison of three hypotensive anaesthetic methods for middle ear microsurgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1984; 28 (4): 435-42.

11.

Woodside, J. Jr., Garner, L., Bedford, R.F., Sussman, M.D., et al. Captopril reduces the dose requirement for sodium nitroprusside induced hypotension. Anesthesiology . 1984; 60 (5): 413-7.

12.

Van Aken, J., Bilsback, P., Van der Schueren, M. Controlled hypotension with fentanyl and halothane in neurosurgery. A clinical evaluation. Acta Anesthesiologica Belgica. 1980; 31 Suppl: 77-84

13.

Lam, A.M., Gelb, A.W. Cardiovascular effects of isoflurane-induced hypotension for cerebral aneurysm surgery. Anesthesia & Analgesia. 1983; 62: 742-8.

14.

Kadam, P.P., Saksena, S.G., Jagtap, S.R. Hypotensive anaesthesia for spine surgery-nitroglycerin versus halothane. J Postgrad Med. 1993; 39: 26-8.