

## بررسی تأثیر پیش دارویی خوراکی آلپرازولام بر کنترل فشار خون بیماران مبتلا به پرفشاری خون حین عمل جراحی

دکتر پروین ساجدی<sup>۱</sup>، مرتضی رضایی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

چکیده

**مقدمه:** یکی از مشکلات بزرگ در جراحی بزرگسالان، فشار خون می‌باشد. بیماران با پرفشاری خون، در خطر عوارضی همچون ایسکمی میوکارد، آسیب‌های کلیوی، افزایش فشار خون در ریکاوری و آسیب عروق مغزی می‌باشند. با توجه به نتایج مثبت بنزودیازین‌ها در کاهش این عارضه، بر آن شدیدم تا اثر آلپرازولام بر کنترل فشار خون بیماران مبتلا به پرفشاری خون، حین عمل جراحی تحت بیهوشی عمومی را بررسی کنیم.

**روش‌ها:** این پژوهش کارآزمایی بالینی، در سال ۱۳۹۳ در مرکز آموزشی - درمانی الزهرا (س) اصفهان به انجام رسید. افراد مورد مطالعه، بیماران مبتلا به پرفشاری خون کاندید عمل جراحی الکتیو با دامنه‌ی سنی ۵۴ تا ۷۶ سال بودند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه شاهد و مداخله تقسیم شدند. به گروه مداخله، یک قرص آلپرازولام ۰/۵ میلی‌گرمی به صورت خوراکی داده شد و در گروه شاهد، دارویی تجویز نشد. فشار خون سیستولی و دیاستولی، قبل و حین عمل، میزان مصرف مخدر و شدت درد در ریکاوری و مدت زمان اکستوباسیون و خروج از ریکاوری بررسی و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** افزایش فشار خون در گروه مداخله، به طور معنی‌داری در ۴۰ دقیقه‌ی اول جراحی کمتر بود ( $P = 0.001$ ). شدت درد  $0.001 = P$  و میزان مصرف مخدر  $0.001 = P$ ، در گروه مداخله به طور معنی‌داری کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** طبق نتایج این مطالعه، آلپرازولام تأثیر مطلوبی بر کنترل فشار خون حین عمل جراحی و کاهش شدت درد در ریکاوری داشته است و در صورتی که منع مصرفی نداشته باشد، می‌توان آن را به عنوان پروفیلکسی تجویز نمود.

**وازگان کلیدی:** آلپرازولام، فشار خون بالا، القای بیهوشی، ریکاوری، بیماران مبتلا به پرفشاری خون

ارجاع: ساجدی پروین، رضایی مرتضی. بررسی تأثیر پیش دارویی خوراکی آلپرازولام بر کنترل فشار خون بیماران مبتلا به پرفشاری خون حین عمل جراحی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳(۳۴۹): ۱۴۶۸-۱۴۷۴

### مقدمه

بنا بر آمارهای موجود، ۲۴/۶ درصد جمعیت جهان دچار پرفشاری خون می‌باشند (۱). وجود پرفشاری خون، می‌تواند سبب پاسخ‌های قلبی - عروقی مختلفی شود که خطر عمل جراحی را افزایش می‌دهند. این پاسخ‌ها، شامل اختلال عملکرد دیاستولیک به دلیل

بزرگی بطن چپ قلب، اختلال عملکرد سیستولیک به دلیل نارسایی احتقانی قلب، آسیب کلیوی و بیماری‌های انسدادی کرونری و عروق مغزی هستند. سطح خطر، به شدت فشار خون بستگی دارد (۲). متوسط فشار خون طی روند بیهوشی، به دلایل مختلفی از جمله اثرات مستقیم بیهوشی، مهار سیستم

۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: sajedi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پروین ساجدی

صرف (خوراکی)، اوج اثر آن ۱-۲ ساعت و نیمه‌ی عمر آن ۱۲-۱۵ ساعت می‌باشد (۹).

با توجه به این که کنترل فشار خون بالای بعد از عمل، مشکل است و نیز موجب افزایش هزینه‌های بیمار و تأخیر در ترخیص از ریکاوری می‌شود؛ این مطالعه با هدف بررسی اثر پیش‌داروی خوراکی آپرازولام ۰/۵ میلی‌گرم بر روی کنترل فشار خون بیماران مبتلا به پرفشاری خون، قبل، حین و بعد از عمل و نیز در ریکاوری انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه، پس از تصویب پیش‌نویس طرح و اخذ موافقت کمیته‌ی اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، در مرکز آموزشی - درمانی الزهرا (س) اصفهان در سال ۱۳۹۳ به انجام رسید. ۹۸ بیمار به روش تصادفی‌سازی بلوکی انتخاب و به دو گروه ۴۸ نفره تقسیم شدند. برای گروه اول، نیم ساعت قبل از عمل یک قرص آپرازولام ۰/۵ میلی‌گرم خوراکی تجویز شد. برای گروه شاهد، از هیچ دارویی استفاده نشد. پارامترهای فشار خون سیستولی و دیاستولی، قبل از القای بیهوشی، بعد از لوله‌گذاری تراشه و هر ۱۰ دقیقه یک بار حین بیهوشی، در دو گروه تعیین گردید. همچنین، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درصد اشباع اکسیژن قبل و حین عمل در دو گروه ثبت گردید. میزان صرف مخدر و شدت درد در ریکاوری، مدت زمان اکستوپاسیون و خروج از ریکاوری نیز ثبت گردید. معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به افزایش فشار خون اولیه‌ی تحت کنترل با داروهای ضد فشار خون که به شرکت در مطالعه تمایل داشتند، بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به

عصبي سمپاتيك و کاهش کنترل رفلکس گیرنده‌ی بارو کاهش می‌یابد. اين تغييرات، می‌توانند در اپيزودهای کاهش فشار خون طی عمل جراحی دیده شوند. بيماراني که از قبل پرفشاري خون دارند، با احتمال بيشتر، تغييرات طی عمل جراحی (افزايش و يا کاهش فشار خون) را تجربه می‌کنند که می‌تواند منجر به ايسكمی ميوکارد قلب شود (۳-۴). اغلب بيماراني که پرفشاري خون دارند، دچار کاهش فشار خون جدي بعد از القای بیهوشی و پاسخ‌های شديد فشاري به استرس‌هایی مثل لارنگوسکوپی، ايتوباسيون، برش جراحی و اكتوباسيون می‌شوند. افزایش فشار خون در تعقیب عواملی همچون تخفیف ناکافی درد و اتساع مثانه بیشتر می‌شود (۵). فعالیت سمپاتيك طی القای بیهوشی، می‌تواند فشار خون را به میزان ۲۰-۳۰ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب را به اندازه‌ی ۱۵-۲۰ ضربه در دقیقه، در بيمار با فشار خون طبیعی افزایش دهد (۶). اين پاسخ، ممکن است در بيماران مبتلا به پرفشاري خون درمان نشده، به صورت افزایش ۹۰ میلی‌متر جیوه در فشار خون سیستولیک و افزایش ۴۰ ضربه در دقیقه برای ضربان قلب باشد (۷). بيماران دارای سابقه‌ی پرفشاري خون اولیه، در معرض بیشترین خطر برای پرفشاري خون سیستولیک قابل توجه در بخش ریکاوری می‌باشند (۷). علایمی وجود دارد که نشان می‌دهد بنزودیازپین‌ها می‌توانند نوسانات فشار خون را در بيماراني که پرفشاري خون ناپايدار دارند، تثبيت کنند (۸). آپرازولام یک بنزودیازپین است که از طریق دپرسیون سیستم عصبی مرکزی در سطح لیمبیک و زیر قشر مغز، اثر ضد اضطرابی خود را اعمال می‌کند. شروع اثر آن ۱۵-۳۰ دقیقه بعد از

### یافته‌ها

میانگین سن بیماران در گروه شاهد و مورد به ترتیب  $51/10 \pm 6/90$  و  $67/96 \pm 6/90$  بود که طبق آزمون t از لحاظ آماری، تفاوت معنی داری نداشت ( $P = 0.812$ ). در هر یک از گروه های شاهد و مورد، ۴۸ بیمار شامل ۲۴ زن و ۲۴ مرد بود که تفاوت معنی داری نداشت ( $P = 1/000$ ).

طبق جدول ۱، فشار خون سیستولی در دقایق ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ در گروه مورد به ترتیب  $142/64 \pm 5/78$ ،  $135/64 \pm 4/99$ ،  $137/30 \pm 6/60$  و  $141/54 \pm 7/67$  و در گروه شاهد به ترتیب  $149/85 \pm 5/37$ ،  $140/78 \pm 4/58$ ،  $149/59 \pm 7/12$  و  $148/48 \pm 6/5$  بود که طبق آزمون t تفاوت معنی داری میان دو گروه مشاهده شد ( $P = 0.001$ ). همچنین، میزان ضربان قلب، تعداد تنفس و اشبع اکسیژن در دو گروه، تفاوت معنی داری نداشت ( $P > 0.050$ ).

در دقایق ۵۰ تا ۱۰۰ جراحی، پارامترهای فشار خون، ضربان قلب، تعداد تنفس و اشبع اکسیژن، تفاوت معنی داری نداشت ( $P > 0.050$ ).

طبق جدول ۲ که نشان دهنده میزان مخدر دریافتی، زمان اکستوباسیون، خروج از ریکاوری و معیار VAS می باشد، شدت درد در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $1/33 \pm 5/10$  و  $1/33 \pm 5/80$  بود که در گروه مورد به طور معنی داری کمتر بود ( $P = 0.120$ ). میزان مصرف مخدر در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $15/49 \pm 23/64$  و  $12/12 \pm 34/14$  میلی گرم بر کیلو گرم بود که در گروه مورد، به طور معنی داری کمتر بود ( $P = 0.001$ ).

بیماری های ریوی، بروز عالیم آرژی مفترط به آپرازولام در بیمار، فوت بیمار در حین عمل و یا در ریکاوری، عمل جراحی طولانی تر از ۲ ساعت و پیدایش خونریزی بیش از میزان مجاز با نیاز به جایگزینی خون بود.

القای بیهوشی در بیماران با تیوپیتال سدیم (۵ میلی گرم بر کیلو گرم)، آتروکوریوم (۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم)، فنتانیل (۱/۵ میکرو گرم بر کیلو گرم) و میدازولام (۰/۳ میلی گرم بر کیلو گرم) صورت گرفت و سپس ایتوباسیون انجام شد. میزان درد بیماران در (Visual analog scale) VAS اندازه گیری شد و در صورت  $> 3$ ، پنیدن به میزان  $0.05$  میلی گرم بر کیلو گرم به صورت وریدی (Intravenous IV) به بیمار تزریق می شد.

در صورت  $\geq 16/90$  BP، میزان داروهای دریافتی برای کنترل فشار خون، حین عمل و در ریکاوری در پرسشنامه ثبت می شد. داده های مطالعه با استفاده از چک لیست تهیه شده به همین منظور جمع آوری گردید. این پرسشنامه، شامل اطلاعات عمومی و دموگرافیک بیماران و همچنین اطلاعات مربوط به فشار خون، سوابق بیماری و روند تغییرات فشار خون، ضربان قلب، اشبع اکسیژن و میزان حجم مایعات و داروهای مخدر تسکینی و کنترل فشار خون بود. اطلاعات به دست آمده، در نهایت وارد رایانه شد و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از آزمون t (جهت مقایسه داده های کمی شامل فشار خون، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، میزان درد، اشبع اکسیژن و میزان داروی مخدر مصرفی) استفاده گردید.



جدول ۲. میانگین سن، میزان مخدر، شدت درد، زمان اکستوپاسیون و خروج از ریکاوری

متغیر	VAS	شدت درد بر اساس VAS	زمان خروج از ریکاوری	زمان خروج لوله تراشه	میزان مخدر	سن	مقدار P	شاهد	مورد
								۶۸/۲۶ ± ۶/۹۰	۶۷/۹۶ ± ۵/۱۰
								۳۴/۱۴ ± ۱۲/۱۲	۲۳/۶۴ ± ۱۵/۴۵
								۲۹/۴۲ ± ۳/۸۰	۲۹/۶۴ ± ۵/۴۶
								۹۴/۰۶ ± ۳/۲۱	۹۳/۸۳ ± ۳/۵۶
								۵/۸۵ ± ۱/۳۳	۵/۱۴ ± ۱/۳۳

اعداد بر حسب میانگین ± احراف معیار نوشته شده‌اند. آزمون آماری مورد استفاده آزمون t بود.  $P < 0.050$  معنی دار نبود.

VAS: Visual analog scale

معنی داری در گروه مورد کمتر بود. همچنین، شدت درد و میزان مصرف مخدر نیز به طور معنی داری در گروه مورد کمتر بود. نتایج مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که بنزودیازپین‌ها به صورت پروفیلاکسی می‌توانند اثرات قابل ملاحظه‌ای در کنترل فشار خون داشته باشند. Divac و همکاران، در مطالعه‌ای نشان دادند که مصرف بنزودیازپین‌ها ارتباط نزدیکی با فشار خون دارد. بیمارانی که علاوه بر داروهای ضد فشار خون، بنزودیازپین نیز دریافت می‌کردند، به طور واضح تعداد اقلام دارویی ضد فشار خون کمتری در مقایسه با بیماران دریافت کننده‌ی درمان دارویی ضد فشار خون تنها داشتند (۱۰).

Kruse و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که مصرف بالای بنزودیازپین‌ها در کنترل فشار به خصوص در افراد مسن مؤثر است (۱۱). Dmitriev و همکاران در مطالعه‌ای اثبات کردند بنزودیازپین‌ها می‌توانند نوسانات فشار خون را در بیمارانی که پرفشاری خون ناپایدار دارند، ثابت کنند (۸).

Divac و همکاران، در مطالعه‌ای به ارتباط بین بنزودیازپین‌ها و پرفشاری خون اشاره کردند و تأثیر دوز کم بنزودیازپین‌ها در کنترل فشار خون را در

مدت زمان اکستوپاسیون در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب  $۵/۴۶ \pm ۵/۱۰$  و  $۲۹/۴۲ \pm ۳/۸$  دقیقه بود که تفاوت معنی داری نداشت ( $P = ۰/۸۲۰$ ). همچنین، مدت زمان خروج از ریکاوری در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب  $۹۴/۰۶ \pm ۳/۲۱$  و  $۹۳/۸۳ \pm ۳/۵۶$  دقیقه بود که تفاوت معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد ( $P = ۰/۷۴۱$ ).

## بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر پیش داروی خوراکی آپرازولام بر کنترل فشار خون بیماران مبتلا به پرفشاری خون حین عمل جراحی بود. در این مطالعه، بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند و فشار خون بیماران، ضربان قلب، تعداد تنفس، اشباع اکسیژن، شدت درد، میزان مخدر دریافتی، زمان اکستوپاسیون و خروج از ریکاوری ثبت گردید.

میانگین سن بیماران و توزیع جنسی در دو گروه، تفاوت معنی داری نداشت که به احتمال زیاد، اثر مخدوش کننده‌ی آن را مهار نمود و نتایج به دست آمده را می‌توان به اثر داروی آپرازولام ارتباط داد. طبق نتایج به دست آمده، افزایش فشار خون در ۴۰ دقیقه‌ی اول جراحی، به طور

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای مرتضی رضایی به شماره‌ی ۳۹۴۰۳۶ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. با تشکر از مهندس مهرابی و کلیه‌ی کارکنان اتاق عمل بیمارستان الزهرا (س) اصفهان که ما را در انجام این طرح یاری کردند.

فوریت تحقیقات آینده قرار دادند (۱۲).

نتیجه‌گیری نهایی این که مطالعات انجام گرفته در دنیا و مطالعه‌ی حاضر، نشان می‌دهند که استفاده از آپرازولام به عنوان پیش دارو، می‌تواند از افزایش فشار حین عمل جراحی جلوگیری کند و از شدت درد و میزان مخدر مصرفی در ریکاوری بکاهد.

## References

- Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3): 615-27.
- Kaplan NM. Perioperative management of hypertension. UpToDate [Online]. [cited 2015 Sep]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-hypertension>.
- Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979; 50(4): 285-92.
- Prys-Roberts C. Anaesthesia and hypertension. *Br J Anaesth* 1984; 56(7): 711-24.
- Foex P, Sear JW. The surgical hypertensive patient. *Continuing Education in Anaesthesia*. *Crit Care Pain* 2004; 4(5): 139-43.
- Wolfsthal SD. Is blood pressure control necessary before surgery? *Med Clin North Am* 1993; 77(2): 349-63.
- Nicholau D. The post anesthetic care unit. In: Miller RD. *Miller's anaesthesia*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010. p. 2717.
- Dmitriev KV, Fedorova VI, Nedostup AV. Clonazepam in the treatment of labile arterial hypertension in the elderly. *Ter Arkh* 2001; 73(3): 58-61. [In Russian].
- Ghamarian A. *Pharmaceutical Information of Iran*. Tehran, Iran: Ghamarian Publications; 2010.
- Divac N, Veljkovic S, Nesic Z, Stojanovic R, Bajcetic M, Vasiljevic Z, et al. Pattern of utilization of benzodiazepines in patients with hypertension: a pilot study. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(4): 370-5.
- Kruse W, Rampmaier J, Frauenrath-Volkers C, Volkert D, Wankmuller I, Micol W, et al. Drug-prescribing patterns in old age. A study of the impact of hospitalization on drug prescriptions and follow-up survey in patients 75 years and older. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41(5): 441-7.
- Divac N, Jasovic M, Djukic L, Vujnovic M, Babic D, Bajcetic M, et al. Benzodiazepines utilization and self-medication as correlates of stress in the population of Serbia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(5): 315-22.

## Cotimparave Evaluation of Oral Alprazolam, as Premedication, on Controlling Blood Pressure in Hypertensive Patients during Surgery

Parvin Sajedi MD<sup>1</sup>, Mortaza Rezaie<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** One of the major challenges in adult surgery is hypertension. Hypertensive patient are in danger of myocardial ischemia, increasing blood pressure in recovery room, kidney injury and cerebral artery damage. Regarding the previously reported positive effect of alprazolam in decreasing this complication, we decided to evaluate its efficacy in hypertensive patients undergoing surgery under general anesthesia.

**Methods:** The present randomized controlled trial was conducted in 2014 in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran. Study subjects (age range between 54 and 76 years) were candidates for elective surgery under general anesthesia. Patients were randomly divided into 2 groups, intervention and control. Control group received no drug and intervention group received alprazolam tablet (0.5 mg) before the surgery. Systolic and diastolic blood pressure, heart rate, respiratory rate, pulse oximetry, and O<sub>2</sub> saturation during the surgery and pain severity, extubation time, recovery time and the dose of analgesic drugs after the surgery were evaluated and compared between the groups.

**Findings:** Increasing blood pressure in the first 40 minutes of surgery ( $P = 0.001$ ), pain severity ( $P = 0.012$ ) and the dose of analgesic drugs ( $P = 0.001$ ) were significantly less in intervention group compared to the control group.

**Conclusion:** According to our results, alprazolam has an optimal efficacy in controlling blood pressure in hypertensive patients undergoing surgery and reducing pain severity in recovery room. In the absence of contraindications, it could be used as a prophylactic treatment in this group of patients.

**Keywords:** Alprazolam, Hypertension, Anesthesia induction, Post-anesthesia care unit (PACU)

**Citation:** Sajedi P, Rezaie M. Cotimparave Evaluation of Oral Alprazolam, as Premedication, on Controlling Blood Pressure in Hypertensive Patients during Surgery. J Isfahan Med Sch 2015; 33(349): 1468-74

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Parvin Sajedi MD, Email: sajedi@med.mui.ac.ir