

اثر بیهوشی دسولفوران-رمی فنتانیل در مقایسه با پروپوفول-رمی فنتانیل بر روی

اکسیژن شریانی در طی تهويه يك ريه اي برای جراحی توراکوسکوپی

مقدمه

تهويه يك ريه اي (OLV) در طی جراحی قفسه سينه می‌تواند سريعاً منجر به اختلال اکسيژناسيون سيستمي می‌شود. درجه هيپوكسمی در طی OLV عمدها تحت تأثير افزایش شانت و فضای مرده است. انقباض عروق خونی ریوی هیپوکسیک (HPV) یک مکانیسم حفاظتی فیزیولوژیک می‌باشد که پرفیوژن کلیوی را از منطقه تهويه نشده به منطقه تهويه شده ریه منحرف کرده و به موجب آن شانت خون غیر اشباع را کاهش داده و درجه هيپوكسی را اصلاح می‌کند. این تعديل فیزیولوژیک تحت تأثير عوامل متعددی نظیر داروهای مختلف دما، وضعیت اسید-باز، فشار مجاری هوا، موقعیت بیمار و برون ده قلبی است (1). در مطالعات حیوانی مختلف و در مطالعات بر روی ریه‌ها، نتایج نشان داد که HPV از طریق داروهای بیهوشی فرار تنظیم می‌شود (1-3-4-5). با این حال، مطالعات انسانی منجر به نتایج متناقضی از حیث اثرات داروهای بیهوشی متفاوت بر روی اکسیژناسيون سيستمی در طی OLV شده است (6-7-8-9-10). به علاوه اثرات داروهای بیهوشی دسولفوران-رمی فنتانیل در مطالعه بالینی ارزیابی نشده است.

بیشتر داروهای بیهوشی استنشاقی هالوژنه با اثر اتساع عروقی سيستمی وابسته به دوز همراه هستند (11-12-13-14). فرضیه ما این بود که اثر اتساع عروقی دسولفوران می‌تواند بر نقش حفاظتی HPV اثر گذاشته، موجب اختلال در اکسیژناسيون در طی OLV می‌شود حتی زمانی که به عنوان يك داروي بیهوشی متعادل در مقایسه با بیهوشی کل داخل وریدی (TIVA) استفاده شود. برای ارزیابی این فرضیه، ما اقدام به مقایسه اثرات دو داروی بیهوشی مدرن، دسولفوران و پروپوفول با اینفیوژن پیوسته رمیفنتانیل در هر دو بازو، بر روی اکسیژناسيون سيستمی در طی OLV برای جراحی توراکوسکوپی به کمک ویدئو کردیم.

روش‌ها

بیماران بزرگسال مبتلا به سرطان ریه، که برای لوپکتومی توراسکوپی به کمک ویدئو بدون پشتیبانی اکسیژن پس از عمل ثبت نام کرده بودند، گزینش شده و به طور تصادفی دسفلوران یا پروپوفول با اینفیوژن رمیفینتانیل را در هر دو گروه دریافت کردند. تهווیه مکانیکی با حجم کشنده 8 میلی گرم بر کیلوگرم و FIO_2 0.5 در طی تهווیه دو ریه‌ای و 6 میلی لیتر بر کیلوگرم و 1 در طی تهווیه یک ریه‌ای هر دو با فشار مشت 5 cmH₂O انجام شد. تحلیل گاز خون شریانی پس از عمل در طی تهווیه دو ریه‌ای و پس از 15، 30، 45 و 60 دقیقه تهווیه یک ریه‌ای انجام شد. نقطه پایانی اصلی، PaO_2 در 30 دقیقه پس از شروع تهווیه یک ریه‌ای بود. تحلیل‌های آماری شامل آزمون t مستقل برای نقطه پایانی اصلی و یک مدل ترکیبی با تحلیل پاست هاک برای ارزیابی تغییرات سریالی در مقادیر مربوطه بود.

نتایج

بیماران بین 9 زولای و 2 دسامبر 2014 انتخاب شدند. در مجموع، 103 بیمار تحلیل شدند (52 بیمار در گروه دسفلوران و 51 بیمار در گروه پروپوفول). نقطه پایانی اولیه، PaO_2 در 30 دقیقه تهווیه یک ریه‌ای در گروه دسفلوران نسبت به گروه پروپوفول کمتر بود (170 ± 72 vs. 202 ± 82 mmHg; $p = 0.039$). تغییرات سریالی در طی تهווیه یک ریه‌ای، سطوح پایین‌تر را در طی بیهوشی دسولفوران در مقایسه با بیهوشی پروپوفول (تفاوت میانگین: 45 میلی متر جیوه، فاصله اطمینان 95 درصد، 16-75 میلی متر جیوه، $p = 0.003$) نشان داد.

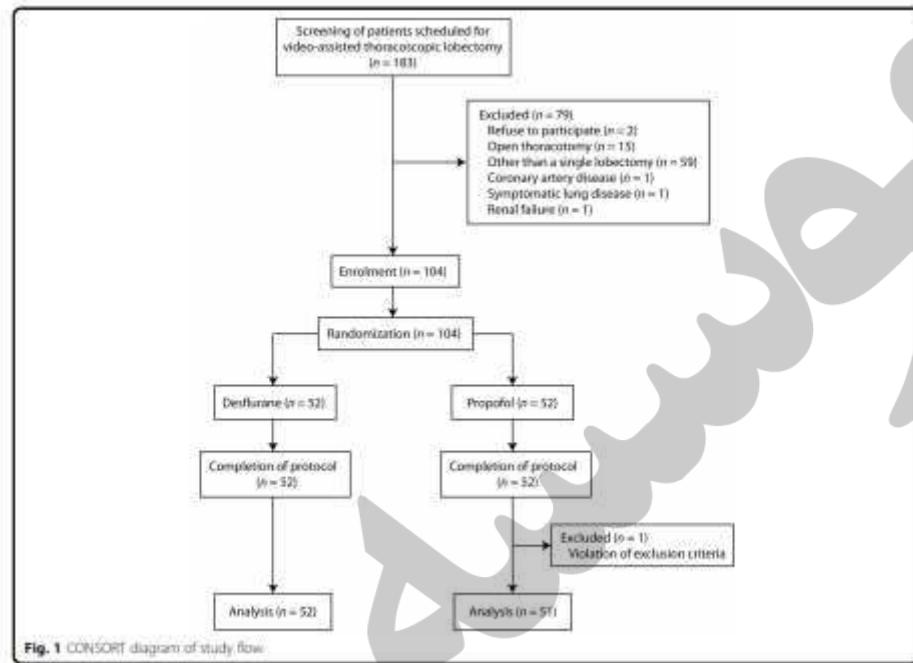


Fig. 1 CONSORT diagram of study flow

1 شکل

بحث

در این مطالعه، اکسیژناسیون تحت بیهوشی متعادل دسلفوران-رمیفتانیل کمتر از پروپوفول-رمیفتانیل TIVA در طی OLV برای جراحی توراسکوپی به کمک ویدئو بود. این اولین کارازمایی بالینی گزارش شده می‌باشد که در آن دسلفوران موجب اختلال در اکسیژناسیون در طی OLV در مقایسه با TIVA در بیماران سرطان ریه تحت جراحی ریه توراسکوپی می‌شود.

اخيراً، بسیاری از عمل‌های جراحی با استفاده از رویکردهای کمتر تهاجمی انجام شده‌اند. درصد بالایی از عمل‌های جراحی برای پیوند ریه از طریق جراحی توراسکوپی به کمک ویدئوانجام می‌شود. از این رو، مدت زمان عمل و دوره بهبود پس از عمل کوتاه شده است. هر دوی دسلفوران و پروپوفول، مواد بیهوش کننده نسبتاً جدید می‌باشند که به دلیل ضریب تقسیم گاز خون پایین و نیمه عمر حساس به بافتار دارای آنسست و افست سریعی می‌باشند. از این روی، آن‌ها بسیار جذاب بوده و امکان بیهوشی سریع و بازیابی سریع‌تر را برای توان بخشی پس از عمل در جراحی قفسه سینه با حداقل تهاجم در اختیار می‌گذارد. با این حال، نقش این داروهای بیهوشی مدرن در مدیریت اکسیژناسیون در طی OLV هنوز در انسان کشف نشده است. در مطالعات حیوانی، داروهای بیهوشی استشناقی مانع از نقش حفاظتی HPV در طی هیپوکسی آلتوئلار همراه با OLV در شرایط

برون تنی و درون تنی می‌شود (2). هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران، سولفولوران و دزفلوران موجب کاهش HPV در حالت وابسته به دوز در ریه ایزوله خرگوش یا موش صحرایی می‌شود (4-22-23). ایزوفلوران یا دسولفولوران موجب اختلال در اکسیژناسیون در طی OLV می‌شود، در حالی که داروهای بیهودشی داخل وریدی نظیر پروپوفول یا پنتوباربیتال، اثرات نامطلوبی بر روی HPV در مطالعات حیوانی نداشتند (3-24-25). با این حال، در تحقیقات بالینی، نتایج مربوط به اثرات داروهای بیهودشی بر روی اکسیژناسیون و HPV در طی OLV نامتناقض بوده است (6-7-8-9-10-26، 27). پروپوفول موجب بهبود اکسیژناسیون و فراکشن شانت در طی OLV در مقایسه با بیهودشی سولفولوران در بیماران تحت ازوفارژکتومی (6) یا لابکتومی ریوی توراکتومی (27) شد. در مطالعات دیگر، بیهودشی پروپوفول تفاوتی در تغییرات در فراکشن شانت یا اکسیژناسیون در طی OLV برای جراحی قفسه سینه در مقایسه با سولفولوران یا ایزوفلوران نشان نداد (7-8-9-10). به علاوه، اکسیژناسیون شریانی تفاوتی بین بیهودشی پروپوفول-الفنتینال در برابر ایزوفوران در طی OLV در بیماران تحت جراحی ریوی توراکتومی یا جراحی ازوفارژل نشان نداد (26). با این همه، گزارشاتی وجود ندارند که به مقایسه اثرات دو داروی بیهودشی دسولفولوران و پروپوفول بر روی اکسیژناسیون شریانی در طی OLV در بیماران جراحی قفسه سینه پرداخته‌اند.

	Desflurane group (n = 52)	Propofol group (n = 51)	p value
Female	18 (35%)	23 (45%)	0.277
Age (year)	63 ± 8	62 ± 10	0.841
Body mass index (kg/m ²)	24.0 ± 2.8	22.9 ± 2.8	0.050
ASA class			0.914
I	24 (46%)	23 (45%)	
II	28 (54%)	28 (55%)	
Smoking history			0.257
Never smoker	28 (54%)	28 (55%)	
Current smoker	11 (21%)	16 (31%)	
Former smoker	13 (25%)	7 (14%)	
Preoperative hemoglobin (g/dl)	13.2 ± 1.3	13.2 ± 1.3	0.820
Preoperative FEV ₁ (% predicted)	100.6 ± 16.3	103.8 ± 19.0	0.396
Preoperative FVC (%)	98.0 ± 12.6	100.2 ± 13.7	0.391
Preoperative PaO ₂ (mmHg)	92 ± 14	93 ± 11	0.798
Preoperative medications			
Aspirin	7 (14%)	8 (16%)	0.749
COX inhibitor other than aspirin	2 (4%)	4 (8%)	0.437
Calcium antagonist	12 (23%)	11 (22%)	0.854
ACE inhibitor	0 (0%)	1 (2%)	0.495
ARB	10 (20%)	13 (26%)	0.446
Beta blocker	2 (4%)	3 (6%)	0.678
Diuretic	2 (4%)	6 (12%)	0.160
CHA	7 (14%)	9 (18%)	0.558
Clopidogrel	0 (0%)	2 (4%)	0.243
Statin	8 (15%)	14 (28%)	0.135
Steroid	0 (0%)	1 (4%)	0.243
Prostacyclin	0 (0%)	1 (2%)	0.495
Anesthesia time (min)	222 ± 47	211 ± 46	0.245
Infused crystalloid (ml)	940 ± 505	784 ± 378	0.079
Infused colloid (ml)	117 ± 192	99 ± 167	0.690
Urine output (ml)	192 ± 159	201 ± 152	0.769
Estimated blood loss (ml)	160 ± 89	143 ± 75	0.299
Extent of operation			0.428
Lobectomy	41 (79%)	44 (86%)	
Segmentectomy	7 (13%)	3 (6%)	
Wedge resection	4 (8%)	4 (8%)	
Mainly resected lobe			0.747
Right upper lobe	16 (31%)	15 (29%)	
Right middle lobe	3 (6%)	7 (14%)	
Right lower lobe	13 (25%)	12 (23%)	
Left upper lobe	10 (19%)	8 (16%)	
Left lower lobe	10 (19%)	9 (18%)	

جدول 1

	TLV	15 min of OLV	30 min of OLV	45 min of OLV	60 min of OLV
Desflurane group (n = 52)					
End-tidal desflurane (vol%)	5.4 ± 1.0	6.2 ± 0.8	6.2 ± 0.8	6.2 ± 0.8	6.2 ± 0.8
Minimum alveolar concentration	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.2
Ce, remifentanil (ng/ml)	2.3 ± 1.1	2.4 ± 0.9*	2.1 ± 1.1*	1.9 ± 1.0*	1.8 ± 1.0*
MAP (mmHg)	84 ± 13	85 ± 15	78 ± 12*	75 ± 12*	78 ± 9*
HR (beats/min)	68 ± 13	67 ± 11	70 ± 11	68 ± 10	69 ± 12
BT (°C)	36.1 ± 0.4	36.1 ± 0.4	36.0 ± 0.4	35.9 ± 0.4	35.8 ± 0.5
CVP (mmHg)	7 ± 3	8 ± 3	7 ± 3	7 ± 3	7 ± 3
Cl (l/min/m ²)	2.7 ± 0.6	2.6 ± 0.6	2.9 ± 0.7	2.9 ± 0.7	2.9 ± 0.7
P _{peak} (cmH ₂ O)	19 ± 2	22 ± 3	23 ± 4	23 ± 3	23 ± 3
PaCO ₂ (mmHg)	41 ± 4	45 ± 5	45 ± 4	45 ± 4	45 ± 5
Arterial blood pH	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0
Base excess (mmol/l)	2.1 ± 2.2	1.9 ± 2.1	1.5 ± 2.2	1.6 ± 2.0	1.5 ± 2.1
Propofol group (n = 51)					
Ce, propofol (µg/ml)	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.6	3.5 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.6 ± 0.5
Ce, remifentanil (ng/ml)	2.5 ± 1.2	3.0 ± 1.3*	3.1 ± 1.3*	3.2 ± 1.1*	3.3 ± 1.1*
MAP (mmHg)	82 ± 13	85 ± 13	84 ± 10*	81 ± 10*	83 ± 10*
HR (beats/min)	64 ± 11	65 ± 12	68 ± 12	65 ± 11	65 ± 11
BT (°C)	36.0 ± 0.4	35.9 ± 0.4	35.9 ± 0.4	35.8 ± 0.4	35.8 ± 0.4
CVP (mmHg)	6 ± 3	7 ± 3	7 ± 3	7 ± 4	7 ± 3
Cl (l/min/m)	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.7	2.8 ± 0.9	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.8
P _{peak} (cmH ₂ O)	19 ± 2	21 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	23 ± 3
PaCO ₂ (mmHg)	42 ± 5	44 ± 5	45 ± 5	44 ± 5	44 ± 5
Arterial blood pH	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0	7.4 ± 0.0
Base excess (mmol/l)	2.5 ± 1.9	2.3 ± 2.0	2.2 ± 2.0	2.0 ± 2.0	2.0 ± 1.9

جدول 2

بر طبق گزارش‌های قبلی (21-28)، داده‌های ما نشان دهنده کاهش در طی اولین 30 دقیقه OLV و بهبود تدریجی در هر دو گروه می‌باشد (شکل 2). در طی بیهوشی دسولفوران، PaO₂ به طور معنی داری پس از 15 دقیقه OLV در مقایسه با حالت قبل از OLV کاهش یافته و سپس به تدریج به سطوح قبل از OLV در 60 دقیقه بهبود یافت. از سوی دیگر، اکسیژن شریانی در طی بیهوشی پروپوفول در سرتاسر مطالعه، به خوبی حفظ شد. هیچ یک از نقاط زمانی در طی PaO₂, OLV پایین را در مقایسه با حالت قبل از OLV در گروه پروپوفول نشان ندادند.

یک دلیل و توجیه برای نتایج ما این است که اتساع عروقی بیشتر ناشی از بیهوشی دسولفوران موجب تضعیف اثرات حفاظتی HPV در طی هیپوکسمی آلوئولار شده و PaO₂ سیستمی را در گروه دسولفوران در مقایسه با گروه پروپوفول کاهش داد. این مسئله با فشار خون شریانی پایین‌تر تأیید شده است علی‌رغم این که رمیفتانیل در طی بیهوشی دسولفوران در مقایسه با بیهوشی پروپوفول در مطالعه حاضر کمتر استفاده شده است (جدول 2).

کاهش معنی دار در MAP در طی بیهوشی دسولفوران در مقایسه با بیهوشی پروپوفول در مطالعه حیوانی قبلی (66 در برابر 102 میلی متر جیوه) گزارش شده است که در آن اثر داروهای بیهوشی (دسولفوران در برابر پروپوفول) بر روی اکسیژناسیون سرخرگی در طی OLV ارزیابی شد (3).

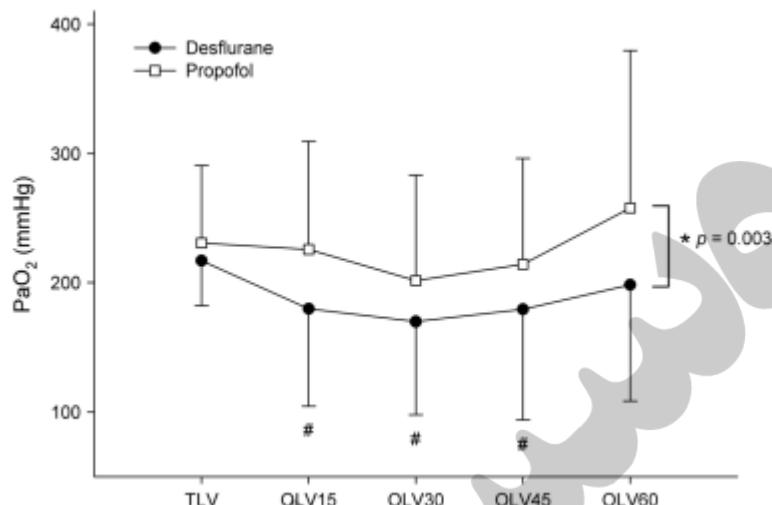
قبل‌اً، تلاش برای بازدارندگی HPV با اینفیوژن سدیم نیتروپروسید اتساع کننده عروق (SNP) در طی OLV، قادر به نشان دادن تغییرات معنی دار در مقاومت عروقی کلیوی (PVR)، شانت فراکشن، یا اکسیژناسیون سرخرگی (29) نبوده است. با این حال، تنها، هفت بیمار برای ارزیابی اثر تجویز SNP بر روی HPV با اندازه گیری یک باره پارامترهای مربوطه در طی OLV، و قبل از شروع جراحی استفاده شده‌اند. به علاوه، هیچ پنجره زمانی از تجویز دارو برای اندازه متغیرها یا در طی اینفیوژن دارو برای رسیدن به هدف از پیش تعیین شده (کاهش 25 درصدی در MAP) وجود نداشت. اگرچه اتساع عروق ناشی از SNP موجب کاهش (166 ± 23–131 ± 22) PVR (Din/ثانیه/سانتی متر مربع) و 42–225 ± 47) PaO₂ در این مطالعه شد کاهش معنی دار نبود، از این روی، تحقیقات بیشتری لازم است.

کاهش در PaO₂ و استفاده از مانورهای گزینش ریه در طی OLV در سه بیمار دریافت کننده دسولفورین مشاهده شد، در حالی که هیچ موردی در گروه پروپوفول مشاهده نشد. در طی این رویدادها، کمترین سطوح PaO₂ تحت F_iO₂ برابر با 1، به ترتیب، 60، 69 و 87 میلی متر جیوه بود. همه رخدادها 30 دقیقه بعد از شروع OLV، اتفاق افتادند. در آخرین مورد، درجه هیپوکسمی، شدید نبود. با این حال، متخصص بیهوشی تصمیم به درمان با OLV برای بقیه عمل جراحی گرفت. رویدادهای مشابه در مطالعات حیوانی قبلی گزارش شده است که به مقایسه دسولفوران و پروپوفول در طی OLV درون تنی پرداخته‌اند (3). در این مطالعه، 3 خوک از 10 خوک، اشباع زدایی اکسیژن کمتر از 90 درصد را در طی OLV با بیهوشی دسولفوران نشان دادند، در حالی که هیچ یک از موارد در گروه دریافت کننده پروپوفول مشاهده نشدنند. اگرچه پس از اشباع زدایی عوارض زیادی در مطالعه ما مشاهده نشد، این نتایج نشان می‌دهد که بیهوشی دسولفوران برای OLV می‌تواند منجر به کاهش اکسیژناسیون در بیماران دارای اختلال ریوی شود. در این مطالعه، فشار خون با استفاده از تعديل اینفیوژن رمیفتانیل بر طبق تغییرات همودینامیک در طی عمل جراحی مدیریت شد. ما تلاش کردیم تا از فنون بیهوشی مربوط به عملیات بالینی واقعی استفاده کنیم. این موضوع در استفاده کم از رمیفتانیل در گروه

دسولفوران به دلیل فشار خون پایین در این گروه در مقایسه با گروه پروپوفول بارزتر بود. در مطالعه قبلی در خصوص اثرات غلظت‌های مختلف رمیفتانیل در طی PaO_2 ، تفاوتی در طی OLV علی‌رغم فشار خون متفاوت مشاهده نشد (30). از این روی ما این موضوع را در نظر گرفتیم که تفاوت مشاهده شده در PaO_2 ممکن است ناشی از تفاوت در مصرف رمیفتانیل بین دو گروه این مطالعه نباشد.

اگرچه یک تفاوت معنی دار در PaO_2 بین گروه‌ها مشخص شد (170 در برابر 202 میلی‌متر جیوه در 30 دقیقه OLV در گروه دسولفوران-پروپوفول، $p = 0.039$)، با این حال این تفاوت از نظر بالینی برای متخصص F_1O_2 بیهوشی که اکسیژناسیون در بیماران تحت OLV را مدیریت می‌کند، مهم نیست. در این کارازمایی، ما از F_1O_2 برابر با 1 در سراسر دوره OLV با این انتظار که امکان تمایز تفاوت در اکسیژناسیون بین گروه‌ها وجود دارد، استفاده شد (31). در صورتی که F_1O_2 کمتر استفاده شده باشد، یک تفاوت معنی دار از نظر بالینی در PaO_2 بین دو گروه وجود خواهد داشت.

در برخی مطالعات، دسولفوران، مقاومت عروقی نسبتاً حفاظت شده را در مقایسه با سولفوران (32) نشان داد. در مطالعات دیگر، دسولفوران اثر اتساع کننده عروق بیشتری را در میان داروهای بیهوشی استشناقی نشان داده است (11-12-13-14). اگرچه تفاوت‌هایی در اکسیژناسیون بین بیهوشی سولفوران و پروپوفول در طی OLV در مطالعات پیشین مشاهده نشد (8-9-10)، دسولفوران، به عنوان یک داروی بیهوشی متعادل، اکسیژناسیون اختلالی را در طی OLV در مقایسه با بیهوشی پروپوفول در این مطالعه نشان دادند. با این حال، ما دو داروی استشناقی سولفوران در برابر دسولفوران را در کارازمایی فعلی مقایسه نکردیم. مطالعات بیشتری برای مقایسه اثرات دو داروی بیهوشی فرار رایج لازم است.



شکل 2

محدودیت‌های زیر بایستی در زمان تفسیر نتایج در نظر گرفته شوند. اولاً، ما شانت فراکشن ریوی، پریفیوژن یا میزان انقباض عروق خونی ریوی را در هر ریه ایزوله شده در طی جراحی اندازه گیری نکردیم و این می‌تواند توجیه کننده اثرات داروی بیهوشی بر روی جریان خون ریوی، شانت فراکشن وریدی یا درجه عدم تطابق تهویه/پریفیوژن باشد. از این روی به سختی می‌توان نتیجه گیری کرد که داروهای بیهوشی بر نقش HPV در طی OLV اثر دارند. دوماً، ما دوز دسولفوران، پروپوفول یا رمیفتانیل را در این مطالعه ثبت نکردیم. در عوض، آن‌ها توسط متخصص هوشبری و بر طبق عمق بیهوشی (BIS) یا مقادیر همودینامیکی ثبت شدند. از این روی، نتایج ما منعکس کننده اثر دوز داروی بیهوشی خاص نیست. سوما، اگرچه ما F_1O_2 را در طی OLV در هر دو گروه تثبیت کردیم، افت حداقل اکسیژن استنشاق شده در گروه دسولفوران بر اساس رویکرد عمومی موسسه بود. از این روی، این نتایج بایستی از حیث فرایند بیهوشی جراحی قفسه سینه با استفاده از داروهای استنشاقی یا وریدی تفسیر شوند. F_1O_2 یا غلظت داروهای استنشاقی را می‌توان بر طبق شرایط بالینی تعديل کرد. چهارما، شاخص قلبی مورد استفاده در این مطالعه با استفاده از تحلیل خطوط پالس واسنجی شده غیر خارجی محاسبه شد که دقیق آن کمتر از روش‌های ریوی، روش‌های اتساع حرارتی یا فوق ریوی است. از این روی این مسئله منجر به ابهام در تفسیر اثرات خروجی قلبی بر روی HPV می‌شود. درنهایت، دوز دسولفوران تجویز شده در طی MAC 1.1-1 مطالعه، این دوز برای پروتوكل بیهوشی متعادل اندکی بالاست که منعکس کننده کمتر و استفاده کمتر از رمی فنتانیل در گروه سولفوران در مقایسه با گروه پروپوفول است. با این حال، در شرایط

بالینی واقعی، متخصص هوشبری به طور پیوسته دوز داروی بیهوشی بر طبق پاسخهای بیمار را تغییر می‌دهد و ما بر این باوریم که نتایج مطالعه می‌تواند در عملیات بالینی سودمندتر باشد

نتیجه گیری

بر طبق نتایج، اکسیژناسیون تحت بیهوشی متعادل دسولفوران-رمی فنتانیل کمتر از پروپوفول-رمی فنتانیل OLV در طی TIVA برای جراحی تورواکوسکوپی به کمک ویدئو بود. در بیمارانی که هیپوکسمی را در طی با داروهای بیهوشی استنشاقی توسعه دادند، تغییر داروهای بیهوشی به یک عامل داخل وریدی بایستی در نظر گرفته شود.