

اثر تزریق بولوس فنیل افرین و نوراپی نفرین در پیشگیری از افت فشار خون در بی حسی نخاعی بیماران تحت عمل سزارین الکتیو:

یک مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور

دکتر سپیده یزدان پناه^۱، دکتر سیده ماهرخ علینقی مداح^۲، مهین طاطاری^۳، دکتر

ارازبردی قورچایی^{۴*}، ذلیخا کرم الهی^۵

۱. رزیدنت بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۲. استادیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۳. کارشناس ارشد آمار زیستی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی ۵ آذر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۴. دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۵. کارشناس ارشد مامایی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی ۵ آذر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۰۴

خلاصه

مقدمه: بی حسی نورواکزیال به‌عنوان کارآمدترین روش برای کاهش درد در طی زایمان به‌شمار می‌رود. افت فشارخون به‌دنبال بی حسی نخاعی به‌طور شایع در جراحی سزارین رخ می‌دهد. استفاده از وازوپرسورها به‌عنوان یکی از مهم‌ترین روش‌های پیشگیری و درمان افت فشارخون می‌باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر بولوس نوراپی نفرین و فنیل افرین در پیشگیری از افت فشار خون در بی حسی نخاعی در بیماران تحت عمل سزارین انتخابی انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۱۴۰۱ بر روی ۹۰ نفر از زنان باردار ۳۶-۴۱ هفته کاندید سزارین الکتیو بدون ممنوعیت برای بی حسی انجام شد. بلافاصله بعد از بی حسی نخاعی برای گروه اول، داروی فنیل افرین (۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) و برای گروه دوم، نوراپی نفرین (۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) تزریق شد. علائم حیاتی به‌صورت غیرتهاجمی مانیتور و ثبت گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آزمون‌های تی‌تست، یو من ویتنی، کای اسکوئر و دقیق فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین فشار خون سیستول ($p=0/001$)، فشار خون دیاستول ($p=0/001$) و فشار خون متوسط شریانی ($p=0/003$) در گروه نوراپی نفرین در ۶ دقیقه اول به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه درمانی فنیل افرین بود. ضربان قلب ($p=0/001$) در گروه نوراپی نفرین در ۶ دقیقه اول نسبت به گروه فنیل افرین به‌طور معناداری بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: تغییرات همودینامیک به‌دنبال تجویز دوز بولوس نوراپی نفرین در مقایسه با فنیل افرین کمتر است و سبب کنترل بهتر فشار خون و ضربان قلب می‌شود.

کلمات کلیدی: بی حسی نخاعی، سزارین، فشارخون، فنیل افرین، نوراپی نفرین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ارازبردی قورچایی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. تلفن: ۰۸۴-۳۲۲۴۴۲۲۴؛ پست الکترونیک: drghourchaei@yahoo.com

مقدمه

بی‌حسی نوروآگزیکال به‌عنوان روش قابل اعتماد و کارآمد برای کاهش درد در طی زایمان به‌شمار می‌رود (۱). سزارین به‌طور معمول نیاز به بلوک بی‌حسی در سطح T5 دارد. میزان بروز افت فشارخون ناشی از بی‌حسی نخاعی در زنان بارداری که جهت جراحی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی قرار می‌گیرند، تا ۸۰٪ می‌باشد (۲، ۳). افت فشارخون مادر، یک عارضه شایع در حین سزارین با بی‌حسی نخاعی است که به‌علت کاهش بازگشت وریدی و برون‌ده قلبی^۱ یا کاهش مقاومت عروق محیطی می‌باشد. افت فشارخون در صورتی که شدید باشد، می‌تواند منجر به عوارض نامطلوب مادر مانند تهوع، استفراغ و سرگیجه و کلاپس قلب و عروق شود و یک فاکتور مهم مرگ مادر در بیهوشی نوروآگزیکال است. همچنین با کاهش پرفیوژن جفتی، اسیدوز جنین، هیپوکسی و آسیب‌های عصبی پس از زایمان را افزایش می‌دهد (۴). مادرانی که قبل زایمان دچار کاهش حجم داخل عروقی هستند، در خطر افت عملکرد قلبی - عروقی هستند، زیرا بلوک سمپاتیک می‌تواند به شدت باعث کاهش بازگشت وریدی به قلب گردد. بنابراین پیشگیری یا درمان مؤثر افت فشارخون مادر، یکی از مسائل حیاتی در بیهوشی مامایی است. در گذشته مایع درمانی قبل از انجام بی‌حسی یا بلافاصله بعد از آن به‌عنوان روش اصلی پیشگیری از افت فشارخون در بی‌حسی نخاعی محسوب می‌شد و داروهای وازوپرسور برای درمان افت فشارخون به‌کار می‌رفتند (۲، ۵).

تحقیقات در مورد روش‌های افزایش حجم خون و بازگشت وریدی مانند دادن مایعات، پوزیشن دادن به بیمار به سمت چپ برای به حداقل رساندن فشار روی آئورت - وناکاو و بالا بردن پا جهت جلوگیری از افت فشارخون در بی‌حسی نخاعی در سزارین نشان داد که این تکنیک‌ها تا حد زیادی بی‌اثر بوده‌اند (۲، ۴، ۶، ۷). مطالعات نشان می‌دهد که در سزارین، کاهش فشارخون به‌دنبال بی‌حسی نخاعی با کاهش تون سمپاتیک در سیستم شریانی همراه می‌باشد. به‌همین دلیل عامل

مهم افت فشارخون مادر در بی‌حسی نخاعی، کاهش مقاومت عروقی سیستمیک بوده و کاهش فشار ورید مرکزی به‌دلیل افزایش ظرفیت وریدی نمی‌باشد، لذا استفاده از وازوپرسورها به‌عنوان مهم‌ترین روش در پیشگیری و درمان افت فشارخون می‌باشد (۲، ۵، ۹-۷). در گذشته افدرین به‌عنوان وازوپرسور انتخابی در کنترل افت فشارخون ناشی از بی‌حسی نوروآگزیکال در سزارین به‌کار می‌رفت (۱)، ولی به‌علت شروع آهسته اثر افدرین می‌تواند با تاکی‌کاردی جنین همراه باشد که اگر با کاهش جریان رحمی جفتی و کمبود اکسیژن جنین همراه شود، می‌تواند باعث اسیدوز جنینی گردد (۳). فنیل‌افرین آگونیست گیرنده α -آدرنرژیک، استاندارد طلایی فعلی برای درمان است. فنیل‌افرین چه به‌صورت بولوس و یا به‌صورت انفوزیون نه‌تنها در افت فشارخون مؤثر است، بلکه به میزان کمتر از بند ناف رد شده و در نتیجه نسبت به افدرین میزان اسیدوز جنینی کمتر است. با این حال، فنیل‌افرین با برادری‌کاردی رفلکسی و کاهش برون‌ده قلبی با افزایش مقاومت عروق سیستمیک همراه است که می‌تواند در شرایط خاصی مادر و جنین را به خطر اندازد (۱۰).

در سال‌های اخیر، نوراپی‌نفرین وازوپرسور قدیمی، به‌دلیل اثرات خفیف β -آدرنرژیک و اثرات قوی α -آدرنرژیک، گزینه مناسب‌تری برای حفظ فشارخون مادر با اثرات منفی کمتر بر روی ضربان قلب (HR) و برون‌ده قلبی بیشتری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵، ۱۱).

یکی از نگرانی‌های اصلی در استفاده از آگونیست‌های α ، کاهش در جریان خون رحمی جفتی است (۷). مطالعات نشان می‌دهند که نوراپی‌نفرین هیچ تأثیری بر فشارخون شریانی جنین نداشته و گردش خون جنینی جفتی را به خطر نمی‌اندازد و همودینامیک بهتری را با نتایج بهتر در مادر و نوزاد در مقایسه با افدرین و فنیل‌افرین فراهم می‌کند (۳، ۴، ۷). مطالعات انجام شده در این زمینه با نتایج ضدونقیضی همراه بوده‌اند. نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که تزریق بولوس متناوب و انفوزیون فنیل‌افرین و نوراپی‌نفرین باعث حفظ فشارخون می‌شوند، هرچند که برادری‌کاردی رفلکسی و افت برون‌ده قلبی به‌دنبال

¹ Cardiac output

با عدد انتخاب شده بلوک استخراج و متناسب با جایگشت بلوک (ترتیب حروف A و B در هر بلوک)، نمونه‌ها به دو گروه مداخله (نوراپی‌نفرین) و کنترل (فنیل‌افرین) اختصاص داده شدند. در روی هر وجه، شماره نوشته شد و هر شماره به یکی از بلوک‌های جدول اختصاص داشت که گروه دارویی موردنظر را نشان می‌داد. به‌علت اینکه مطالعه مستقیمی در رابطه با اثر مداخله‌های فوق بر درصد افت فشار خون انجام نشده بود، ابتدا از مطالعه پایلوت با حجم هر گروه ۱۰ نمونه استفاده شد. با استفاده از نتایج به‌دست آمده، حجم نمونه در سطح اطمینان ۰/۹۵ و توان آماری ۸۰٪ تعیین و حجم نمونه ۴۵ نفر در هر گروه و در مجموع ۹۰ نفر برآورد شد. با این‌حال، بر اساس شاخص‌های آماری مقاله (۱۳) که تعدادی از متغیرهای مستقل و وابسته آن از لحاظ موضوعیت و شباهت به موضوع این پژوهش نزدیک بود، جهت حجم نمونه مبنا قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل: رضایت بیمار، عدم حساسیت به داروی بی‌حسی و عدم فشار داخل مغزی بالا؛ معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیمارانی مبتلا به عوارض قلبی کنترل نشده، اختلالات فشار خون بالا در بارداری، دیابت، مشکلات روان‌پزشکی و کلیوی، فشار خون سیستول کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، خونریزی محیطی و اختلالات انعقادی؛ و معیارهای گمشدگی^۳ شامل: عدم عفونت محل تزریق، عدم موفقیت بی‌حسی نخاعی، سطح حسی بالاتر از T5، خونریزی حین جراحی بیشتر از حد نرمال یک سزارین بدون مشکل (بیشتر از ۱۵۰۰ میلی‌لیتر) بودند.

در روز عمل و زمان ورود بیمار به اتاق عمل، قد و وزن زن باردار بر اساس اطلاعات ثبت شده در پرونده بیمار در چک‌لیست ثبت گردید. فشار خون، ضربان قلب و اشباع اکسیژن در زمان ورود به اتاق عمل از طریق دستگاه مانیتورینگ زیمنس، مدل Saadat چک شد. بیمار در وضعیت لترال قرار داده شد و با دو کانول وریدی که حداقل یکی از آنها شماره ۱۸ بود، از ورید رگ‌گیری انجام گردید و ۵ سی سی بر کیلوگرم از مایع نرمال سالین قبل از بی‌حسی نخاعی به هر دو گروه

تجویز فنیل‌افرین بیشتر است (۶، ۱۲). برخی دیگر از مطالعات نشان داده‌اند که دوز بولوس فنیل‌افرین و نورآدرنالین بر تغییرات فشار خون بعد از بی‌حسی نخاعی اختلاف معنی‌داری ندارد (۱۱).

از نظر تئوری، به‌دلیل حفظ پرفیوژن در رحم جفتی و سایر بسترهای عروق محیطی در شوک سپتیک، در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی در شرایط کاهش گردش خون رحمی جفتی و در مادران باردار با مشکل قلبی، استفاده از نوراپی‌نفرین به‌دلیل بهبود عملکرد سیستمیک قلب، برون‌ده قلب (CO) بدون افزایش HR جهت پیشگیری از افت فشار و کاهش ضربان قلب بعد از بی‌حسی، نورواگزیمال ممکن است بهتر از فنیل‌افرین باشد (۱۲).

با توجه به اینکه هر دوی این داروها در درمان هیپوتانسیون ناشی از بی‌حسی نخاعی در جراحی سزارین به‌کار برده می‌شود و اطلاعات محدودی در مورد استفاده از نوراپی‌نفرین برای درمان افت فشار خون در طول بی‌حسی نخاعی مخصوصاً در مورد استفاده از آن در بیماران مامایی وجود دارد، مطالعه حاضر با هدف بررسی کارایی دو داروی فنیل‌افرین و نوراپی‌نفرین در درمان هیپوتانسیون مادری در طی بی‌حسی نخاعی در جراحی سزارین به منظور تعیین داروی با کارایی بهتر و در عین حال عوارض جانبی کمتر بر روی مادر و جنین انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی یک‌سوکور با گروه کنترل در سال ۱۴۰۱ بر روی زنان باردار ۴۱-۳۶ هفته، بین ۱۸-۴۵ سال کاندید سزارین الکتیو بدون ممنوعیت برای بی‌حسی نخاعی مراجعه کننده به بیمارستان صیاد شیرازی گرگان انجام شد. افراد شرکت کننده در این مطالعه به روش بلوکی طبقه‌ای چهارتایی (حالت‌های مختلف حرف A و B) به دو گروه فنیل‌افرین^۱ و نوراپی‌نفرین^۲ تخصیص داده شدند. به هرکدام از بلوک‌ها عدد ۱ تا ۶ اختصاص داده شد و عددی تصادفی بدون جای‌گذاری از ۱ تا ۶ انتخاب شد. متناظر

¹ phenylephrine

² norepinephrine

³ Loss to follow up

مورد مطالعه داده شد. سپس بیمار به پشت خوابیده و بعد از گرفتن فشار خون، ضربان قلب و ثبت آن به عنوان پایه، بیمار در وضعیت نشسته قرار گرفته و با سوزن $^2\text{Co.Lt Spinal Quincke Needle k-point Type, Dr.Japan}$ شماره ۲۵ پس از اطمینان از جریان مایع CSF، ۱۵-۱۲/۵ میلی گرم از بوپیواکائین ۰/۵٪ با سرعت ۰/۲ میلی لیتر در ثانیه به فضای اینتراتکال در سطح L3-L4 تزریق شد و پس از خوابیدن بیمار، بلافاصله نوراپی نفرین با دوز اولیه ۵ میکروگرم یا فنیل افرین با دوز اولیه ۵۰ میکروگرم تزریق گردید. همزمان فشار خون، ضربان قلب، الکتروکاردیوگرام و سطح اکسیژن خون بیمار مانیتورینگ می شد و از طریق ماسک صورت به کمک ونتیلاتور Drager Fabius اکسیژن تکمیلی ۶ لیتر در دقیقه داده شد. پس از حدود ۵-۲ دقیقه از طریق بررسی از بین رفتن حس سرما به وسیله پنبه الکلی، سطح حسی چک می شد. اگر سطح حسی تا T5 بود، به جراح اجازه شروع سزارین داده می شد.

داروها توسط دستیار بیهوشی در سرنگ های مخصوص جداگانه آماده شده و به بیمار بر اساس دوز اولیه بعد از اطمینان از بی حسی نخاعی بیمار در گروه نوراپی نفرین دوز اولیه ۵ میکروگرم و در گروه فنیل افرین دوز اولیه ۵۰ میکروگرم تزریق شد. گروه فنیل افرین، PE با دوز ۵۰ میکروگرم دریافت کردند. فنیل افرین هیدروکلراید (آمپول ۱۰ میلی گرم در ۱ میلی لیتر، تولید شده توسط شرکت البرز دارو) برای رسیدن به غلظت نهایی ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر رقیق شد. گروه نوراپی نفرین، NE را با دوز ۵ میکروگرم دریافت کردند. نوراپی نفرین به صورت آمپول ۲ میلی گرم در ۱ میلی لیتر، تولید شرکت البرز دارو بود و به غلظت نهایی ۵ میکروگرم بر میلی لیتر رقیق شد (۱۲). فشار خون بیمار از لحظه بعد از بی حسی نخاعی هر ۲، ۴، ۶ و ۹ دقیقه کنترل گردید. در این مطالعه افزایش فشار خون به افزایش فشار سیستول بیشتر از ۱۲۰ درصد پایه و افت فشار خون بر اساس کاهش فشار خون سیستول کمتر از ۸۰ درصد پایه محاسبه گردید.

در این مطالعه زمان شروع بی حسی نخاعی تا زایمان و نیز زمان برش جراحی تا زایمان و زمان برش رحم تا خروج جنین ثبت گردید. پس از خروج جنین بلافاصله از طریق کلامپ دو طرفه بند ناف توسط سرنگ انسولینی که از قبل هیپارینه شده بود، نمونه خون شریانی بند ناف گرفته شده و به آزمایشگاه تحویل داده شد و در آنجا به کمک دستگاه آنالیزور گاز خون میزان PH و Base Excess مشخص گردید. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و جهت توصیف داده های کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. جهت مقایسه میانگین بین دو گروه از آزمون تی تست و معادل ناپارامتری آن یعنی یو من ویتنی و جهت مقایسه فراوانی متغیرهای کیفی بین دو گروه از آزمون کای اسکوئر و دقیق فیشر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. این مطالعه دارای کد اخلاق از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان به شماره IR.GOUMS.REC.1400.374 و کد شناسایی کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20080921001264N13 می باشد.

یافته ها

در این مطالعه، میانگین سن زنان باردار کاندید سزارین الکتیو در گروه فنیل افرین $31/13 \pm 0/89$ سال و در گروه نوراپی نفرین $30/89 \pm 0/84$ سال با دامنه سنی ۱۸-۴۵ سال بود که با هم همگن بودند ($p=0/843$). شاخص توده بدنی در گروه فنیل افرین $31/03 \pm 0/71$ و در گروه نوراپی نفرین $30/89 \pm 0/82$ کیلوگرم بر متر مربع بود ($p=0/648$). بنا به جدول ۱ میانگین متغیرهای زمان شروع بی حسی، زمان برش رحم، زمان خروج جنین، PH و در نهایت BE و علائم حیاتی قبل از شروع بی حسی بین دو گروه فنیل افرین و نوراپی نفرین تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p>0/05$).

جدول ۱- مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه درمانی فنیل افرین و نور اپی نفرین

سطح معنی داری	نور اپی نفرین	فنیل افرین	گروه متغیر
** / ۰/۴۵۲	۶۷/۷۶ ± ۱/۲۷	۷۰/۱۳ ± ۳/۴۷	زمان شروع بی حسی
۰/۱۴۹	۱۷۶/۳۶ ± ۶/۰۲	۱۵۹/۷۱ ± ۵/۸۲	زمان برش رحم (ثانیه)
** / ۰/۴۰۸	۲۸۵/۰۰ ± ۶/۶۹	۳۱۵/۷۹ ± ۱۴/۸۱	زمان خروج جنین (ثانیه)
** / ۰/۴۸۸	۷/۳۰ ± ۰/۰۳	۷/۳۰ ± ۰/۰۱	PH
** / ۰/۲۹۷	-۴/۷۹ ± ۰/۵۴	-۴/۰۶ ± ۰/۷۸	BE
** / ۰/۵۳۳	۱۲۴/۵۶ ± ۱/۳۹	۱۲۵/۷۶ ± ۱/۳۲	فشارخون سیستول (میلی متر جیوه)
** / ۰/۸۷۰	۷۷/۴۲ ± ۱/۹۱	۷۷/۰۴ ± ۱/۲۸	فشارخون دیاستول (میلی متر جیوه)
** / ۰/۵۰۸	۹۴/۹۸ ± ۱/۶۳	۹۲/۸۴ ± ۱/۸۵	فشارخون متوسط شریانی (میلی متر جیوه)
** / ۰/۱۹۰	۹۶/۹۱ ± ۱/۱۸	۹۳/۷۳ ± ۱/۶۳	ضربان قلب

* آزمون تی مستقل، ** آزمون یو من ویتنی

میانگین فشار خون سیستول، فشار خون دیاستول، اول در گروه درمانی نوراپی نفرین به طور معناداری فشار خون متوسط شریانی و ضربان قلب در ۶ دقیقه بیشتر از گروه فنیل افرین بود (جدول ۲).

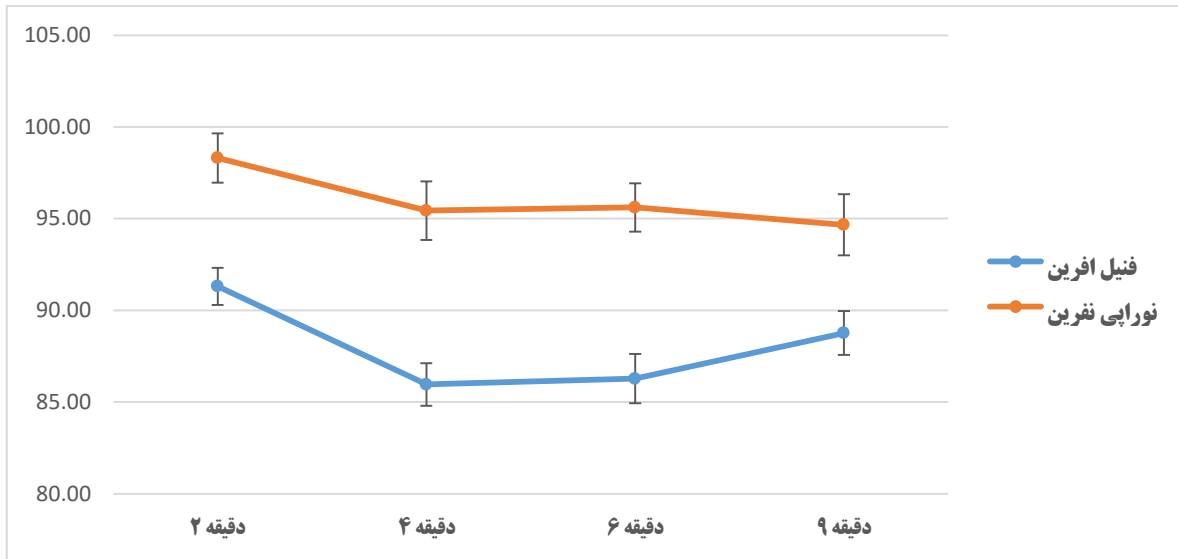
جدول ۲- مقایسه میانگین علائم حیاتی در بین دو گروه درمانی فنیل افرین و نور اپی نفرین

سطح معنی داری	نور اپی نفرین	فنیل افرین	زمان	گروه متغیر
۰/۰۰۱	۱۲۲/۱۶ ± ۱/۸۲	۱۱۴/۶۰ ± ۱/۴۱	دقیقه ۲**	فشارخون سیستول
۰/۰۰۱	۱۱۸/۳۸ ± ۱/۷۳	۱۰۷/۷۸ ± ۱/۳۸	دقیقه ۴**	
۰/۰۰۱	۱۱۸/۶۷ ± ۱/۴۹	۱۰۸/۲۰ ± ۱/۶۱	دقیقه ۶**	
۰/۰۰۶	۱۱۷/۴۰ ± ۱/۸۰	۱۱۱/۵۶ ± ۱/۷۹	دقیقه ۹**	
۰/۰۰۲	۷۳/۴۷ ± ۲/۰۶	۶۵/۹۱ ± ۱/۶۸	دقیقه ۲**	فشارخون دیاستول
۰/۰۰۱	۷۶/۷۱ ± ۲/۰۴	۵۶/۶۰ ± ۱/۷۲	دقیقه ۴*	
۰/۰۰۱	۷۱/۸۴ ± ۱/۷۳	۵۸/۳۳ ± ۲/۳۴	دقیقه ۶**	
۰/۲۲۴	۶۵/۶۰ ± ۱/۹۷	۶۲/۶۲ ± ۱/۹۴	دقیقه ۹**	
۰/۰۰۱	۹۴/۹۲ ± ۱/۶۸	۸۴/۸۹ ± ۱/۶۶	دقیقه ۲**	فشارخون متوسط شریانی
۰/۰۰۱	۹۰/۸۷ ± ۲/۰۱	۷۸/۰۰ ± ۱/۳۷	دقیقه ۴**	
۰/۰۰۳	۸۷/۲۷ ± ۱/۸۳	۷۹/۱۱ ± ۱/۹۱	دقیقه ۶**	
۰/۸۵۳	۸۳/۲۹ ± ۲/۱۵	۸۲/۷۸ ± ۱/۷۲	دقیقه ۹*	
۰/۰۰۱	۹۳/۸۷ ± ۱/۵۳	۸۳/۷۸ ± ۱/۵۲	دقیقه ۲**	ضربان قلب
۰/۰۰۱	۹۱/۸۰ ± ۱/۳۳	۷۲/۵۱ ± ۲/۰۳	دقیقه ۴**	
۰/۰۰۱	۹۶/۷۸ ± ۱/۶۸	۸/۹۶ ± ۱/۷۱	دقیقه ۶**	
۰/۱۴	۹۷/۸۴ ± ۱/۲۱	۹۲/۸۴ ± ۲/۰۰	دقیقه ۹**	

* آزمون تی مستقل، ** آزمون یو من ویتنی

۹۱/۳۱٪، در دقیقه ۴ برابر ۹۵/۴۴٪ در مقابل ۸۵/۹۶٪ و دقیقه ۶ برابر ۹۵/۶۱٪ در مقابل ۸۶/۲۸٪ بود که در هر سه گروه تفاوت آماری معنی داری وجود داشت (p=۰/۰۰۱).

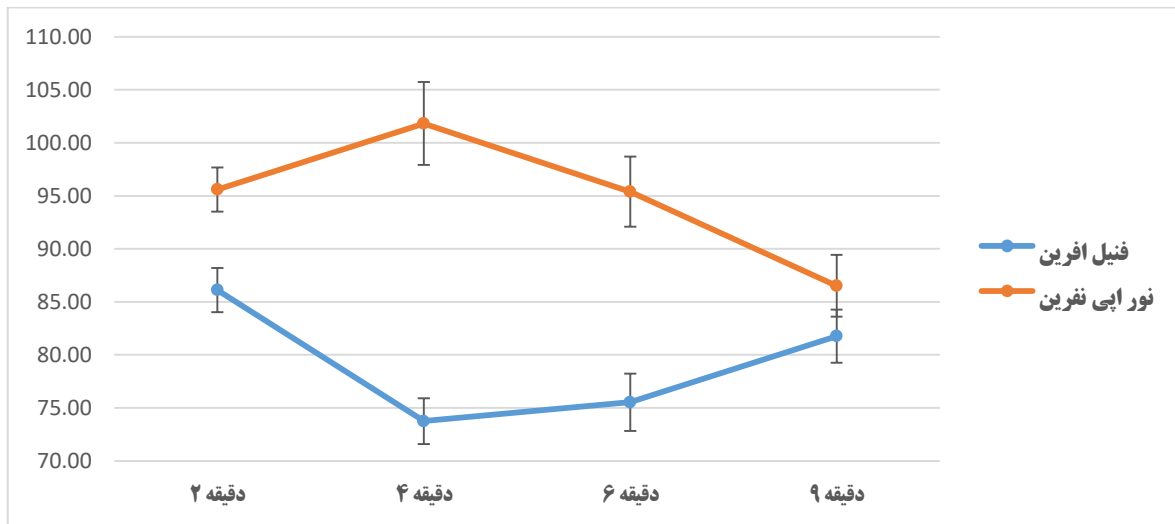
اطلاعات فشار خون و ضربان قلب افراد به مقادیر قبل از بی حسی آن تقسیم و برحسب درصد محاسبه گردید. بر اساس نتایج آزمون یو من ویتنی در نمودار ۱ در مقایسه درصد افت فشار خون سیستول در دقیقه ۲ در گروه نور اپی نفرین ۹۸/۳۱٪ و در گروه فنیل افرین



نمودار ۱- تغییرات میانگین درصد فشار خون سیستول در دو گروه فنیل افرین و نوراپی نفرین

و $۸۶/۵۲\%$ بود. درصد تغییر فشار خون دیاستول در دقایق ۲، ۴ و ۶ بین دو گروه معنادار بود ($p=۰/۰۰۱$)، اما در ۹ دقیقه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p=۰/۰۲$).

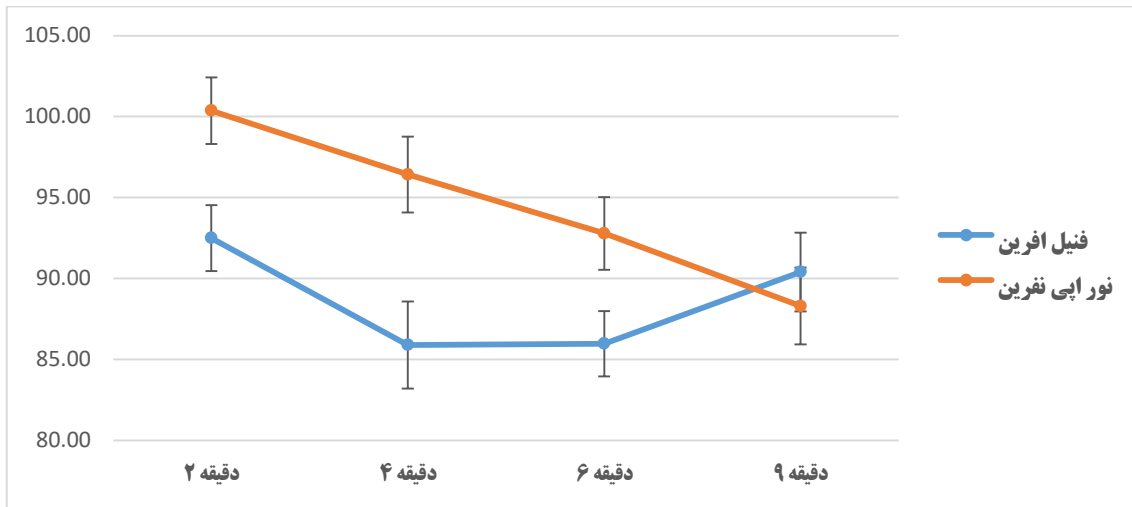
بر اساس نتایج آزمون یو من ویتنی در نمودار ۲ در مقایسه درصد فشار خون دیاستول در دقایق ۲، ۴، ۶ و ۹ نسبت به قبل از بی حسی، در گروه نوراپی نفرین به ترتیب $۹۵/۵۹\%$ ، $۱۰۱/۸۲\%$ ، $۹۵/۳۸\%$ و $۸۱/۷۷\%$ و در گروه فنیل افرین به ترتیب $۸۶/۱۲\%$ ، $۷۳/۷۵\%$ ، $۷۵/۵۴\%$



نمودار ۲- تغییرات میانگین درصد فشار خون دیاستول در گروه فنیل افرین و نوراپی نفرین

$۹۲/۵۰\%$ ، در دقیقه ۴ برابر $۹۶/۴۳\%$ در مقابل $۸۵/۸۹\%$ و در دقیقه ۶ برابر $۹۲/۷۹\%$ در مقابل $۸۵/۹۷\%$ بود ($p=۰/۰۱$)، ولی در دقیقه ۹ این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p=۰/۰۷۲$).

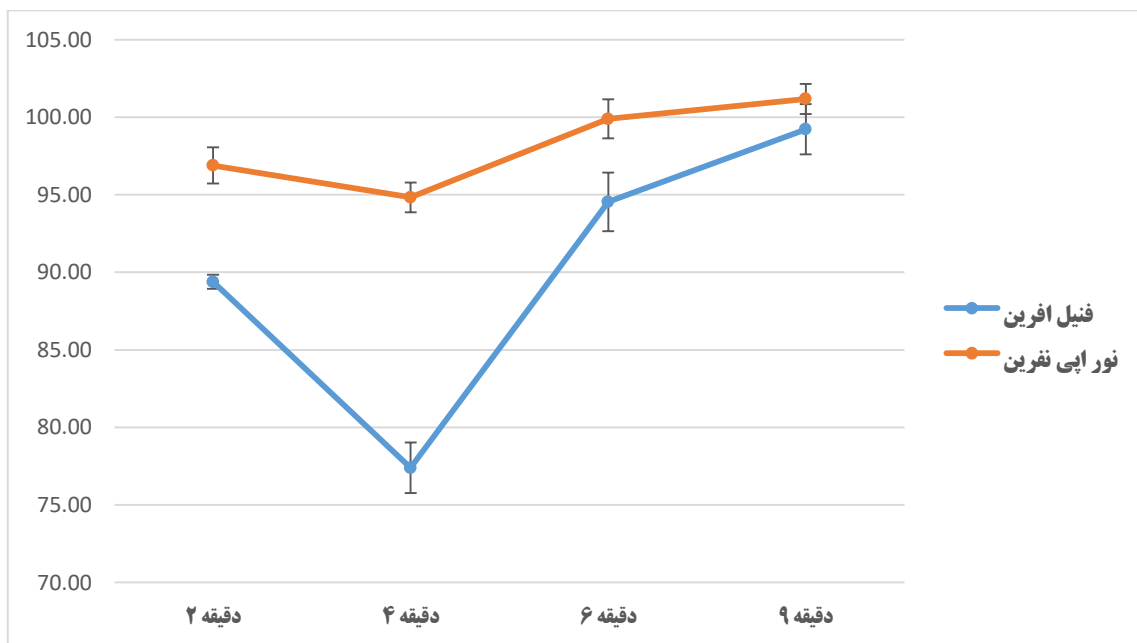
بر اساس نتایج آزمون یو من ویتنی در مقایسه درصد فشار خون متوسط شریانی در دقیقه ۲، ۴ و ۶ به قبل از بی حسی بین دو گروه فنیل افرین و نوراپی نفرین، فشار خون متوسط شریانی در گروه نوراپی نفرین نسبت به گروه فنیل افرین در دقیقه ۲ برابر $۱۰۰/۳۷\%$ در مقابل



نمودار ۳- تغییرات میانگین درصد متوسط فشار خون جریانی در گروه فنیل افرین و نور اپی نفرین

۴ برابر ۹۴/۸۳٪ در مقابل ۷۷/۴۰٪ و در دقیقه ۶ برابر ۹۹/۸۹٪ در مقابل ۹۴/۵۴٪ بود که تفاوت آماری معنی داری وجود داشت ($p=0/001$)، ولی در دقیقه ۹ این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/228$).

بر اساس نتایج آزمون یو من ویتنی در نمودار ۴ در مقایسه متغیر درصد ضربان قلب در دقایق ۲، ۴ و ۶ بین دو گروه فنیل افرین و نور اپی نفرین، درصد ضربان قلب در گروه نور اپی نفرین نسبت به گروه فنیل افرین در دقیقه ۲ برابر ۹۶/۸۹٪ در مقابل ۸۹/۳۱٪، در دقیقه



نمودار ۴- تغییرات میانگین درصد ضربان قلب در گروه فنیل افرین و نور اپی نفرین

بحث

در این مطالعه در گروه نوراپی نفرین، درصد کاهش فشار خون کمتر از فنیل افرین بود و با کاهش کمتر تعداد ضربان قلب همراه بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که استفاده از دارویی مانند نوراپی نفرین با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم، علاوه بر اثر قوی روی گیرنده آلفا-آدرنرژیک، بر روی گیرنده β -آدرنرژیک نیز تأثیر خفیف دارد. همانطور که در مطالعه نگان کی و همکاران (۲۰۱۵) برون‌ده قلبی ۵ دقیقه پس از بی-حسی نخاعی در گروه نوراپی نفرین در مقابل گروه فنیل افرین بیشتر بود، ولی با برادای کاردی و کاهش برون‌ده قلبی کمتر همراه بود (۴). مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۲۰) نیز مشابه مطالعه حاضر، این نتیجه را نشان داد (۷). در مطالعه موهتا و همکاران (۲۰۱۹) اثر دوز بولوس فنیل افرین و نورآدرنالین بر فشارخون تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۱). در مطالعه چو و همکاران (۲۰۲۰)، حسنین و همکاران (۲۰۱۹) و شارکی و همکاران (۲۰۱۹) که اثر تزریق بولوس متناوب و انفوزیون فنیل افرین و نوراپی نفرین بر روی فشار خون و ضربان قلب مقایسه شده بود، هر دو دارو باعث حفظ فشار خون شدند، ولی در گروه فنیل افرین، برادای کاردی رفلکسی و افت برون‌ده بیشتر بود (۶، ۱۲، ۱۴). تفاوت در دوز داروهای مصرفی، روش تزریق داروها، ابزارها و روش‌های پایش تغییرات همودینامیک می‌تواند از دلایل تضاد در نتایج مطالعات باشد.

در مطالعه حاضر اثر نوراپی نفرین در پیشگیری از افت فشار خون مادر مانند فنیل افرین بدون پیامدهای نامطلوب مادری یا نوزادی و با بروز برادای کاردی کمتر همراه بود که می‌تواند به علت اثر وازوپرسور مشابه نورافین با فنیل افرین اما با اثرات کرونوتروپیک منفی کمتر باشد. همانطور که مطالعه مون و همکاران (۲۰۱۷) و وکیلی و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان دادند که فنیل افرین و افرین، فشار خون سیستولیک را به خوبی حفظ می‌کنند. فنیل افرین با کاهش ضربان قلب مادر و برون‌ده قلبی همراه بود، اما تغییرات گازهای خونی بند ناف در گروه فنیل افرین کمتر از گروه افرین بود (۱۳، ۱۵). در حال حاضر فنیل افرین

داروی رایج جهت پیشگیری و درمان افت فشار خون بعد از بی‌حسی نخاعی در سزارین می‌باشد که می‌تواند با برادای کاردی رفلکسی همراه باشد (۱، ۱۲، ۱۵).

علاوه بر این، انفوزیون با پمپ یا تزریق با کنترل دستی نوراپی نفرین همراه با کنترل همزمان برون‌ده قلب و حجم ضربه‌ای کنترل فشار خون دقیق‌تری نسبت به تزریق فنیل افرین ایجاد می‌کند (۶، ۱۲، ۱۵، ۱۶). به طور خلاصه، هنگامی که یک بولوس متناوب از نور اپی نفرین برای مدیریت افت فشار خون مادر در طی سزارین انتخابی با بی‌حسی نخاعی تزریق شد، حفظ فشار خون بهتر و بروز برادای کاردی کمتر از فنیل افرین بود (۳، ۱۱).

در مطالعه حاضر عوارض ایسکمیک بافتی ناشی از تجویز محیطی وازوپرسورها مشاهده نشد. در هنگام تجویز نوراپی نفرین، مشکلات ایمنی برای جنین و نوزاد وجود دارد. به طور کلی، ظرفیت جفت برای تجزیه کاتکول آمین‌ها باعث می‌شود نوراپی نفرین به راحتی از این سد عبور نکند (۳، ۴).

همچنین در این مطالعه، PH شریان نافی در گروه نورآدرنالین و فنیل افرین تفاوت معناداری نداشت. در مطالعات انجام شده در تزریق بولوس و متناوب داروها نوآدرنالین و فنیل افرین بر میزان PH شریان نافی تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد (۶، ۱۳-۱۰). در مطالعه نگان کی و همکاران (۲۰۱۵)، PH و BE در گروه نوراپی نفرین بالاتر بود که می‌تواند در نتیجه انتقال به جفت و تحریک متابولیسم جنین با واسطه آگونیست β باشد (۴، ۱۴، ۱۵).

از نظر تئوری به دلیل حفظ پرفیوژن در رحم جفتی و سایر بسترهای عروق محیطی، استفاده از نوراپی نفرین در شوک سپتیک، علی‌رغم افزایش احتمالی بار اضافی بطن چپ، عملکرد سیستولیک قلب را افزایش می‌دهد و باعث بهبود عملکرد سیستولیک قلب، حجم ضربه‌ای (SV) و برون‌ده قلب (CO) بدون افزایش HR می‌شود (۱۲) که می‌تواند به دلیل جریان خون بیشتر جفت و تحویل اکسیژن در گروه نوراپی نفرین باشد. در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی، در شرایط کاهش گردش خون رحمی جفتی و در مادران باردار با مشکل

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که اثر نوراپی‌نفرین در پیشگیری از افت فشار خون مادر مانند فنیل‌افرین بدون پیامدهای نامطلوب مادری یا نوزادی و با بروز برادی‌کاردی کمتر همراه است. با وجود تزریق بولوس دارو، نیاز به دریافت تکرار دارو به علت افت فشار در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. همچنین PH شریان نافی در گروه نورآدرنالین و فنیل‌افرین تفاوت معناداری نداشت.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی مقطعی رزیدنتی بیهوشی است که در شورای تحصیلات تکمیلی دانشکده مصوب و با اخذ کد اخلاق از معاونت تحقیقات و فناوری به شماره IR.GOUMS.REC.1400.374 و کد کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20080921001264N13 مورد تأیید قرار گرفت. بدین‌وسیله از کارکنان بیمارستان شهید صیاد شیرازی، کارشناس واحد توسعه و تحقیقات بالینی ۵ آذر، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

هیچ‌کدام از نویسندگان مقاله تعارض منافی در هیچ قسمت از مقاله نداشتند.

قلبی، پیشگیری از افت فشار و کاهش ضربان قلب بعد از بی‌حسی نوروآگزیزال ممکن است نوراپی‌نفرین بهتر از فنیل‌افرین باشد (۵، ۱۳، ۱۵).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به محدودیت در گرفتن کاتتر شریانی و ورید مرکزی، نداشتن کاتتر مرکزی و دستگاه‌های مربوط به اندازه‌گیری برون‌ده قلب از طریق کاتتر شریانی و عدم قبول روش بی‌حسی نخاعی توسط بیمار اشاره کرد.

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به دریافت نتیجه مطلوب موردنظر مشابه سایر مطالعات با وجود استفاده از دوز پایین‌تر وازوپرسورها با تزریق بولوس آن برای پیشگیری از ایسکمی محیطی اشاره کرد.

بر اساس این مطالعه، انجام تحقیقات جدید با استفاده از روش‌های نوین غیرتهاجمی اندازه‌گیری برون‌ده قلب و حجم ضربه‌ای که می‌تواند اطلاعات دقیق‌تری در مورد اثرات نوراپی‌نفرین به دست آورد، پیشنهاد می‌گردد. همچنین می‌توان مطالعات بیشتر برای روشن شدن مزایای قلبی - عروقی نوراپی‌نفرین نسبت به فنیل‌افرین جهت بهبود نتایج بالینی در شرایط دیسترس جنین یا نارسایی جفتی رحمی، بر روی مادران باردار با شرایط ویژه مانند پره‌اکلامپسی، یا روی سزارین اورژانس انجام داد.

منابع

1. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K. Miller's Anesthesia. 9nd ed. Elsevier; 2019.
2. Butwick AJ, Columb MO, Carvalho B. Preventing spinal hypotension during Caesarean delivery: what is the latest?. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 114(2):183-6.
3. Elnabity AM, Selim MF. Norepinephrine versus ephedrine to maintain arterial blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: A prospective double-blinded trial. *Anesthesia, essays and researches* 2018; 12(1):92-7.
4. Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015; 122(4):736-45.
5. Wang X, Shen X, Liu S, Yang J, Xu S. The efficacy and safety of norepinephrine and its feasibility as a replacement for phenylephrine to manage maternal hypotension during elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *BioMed Research International* 2018; 2018.
6. Sharkey AM, Siddiqui N, Downey K, Xiang YY, Guevara J, Carvalho JC. Comparison of intermittent intravenous boluses of phenylephrine and norepinephrine to prevent and treat spinal-induced hypotension in cesarean deliveries: randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia* 2019; 129(5):1312-8.
7. Wang X, Mao M, Zhang SS, Wang ZH, Xu SQ, Shen XF. Bolus norepinephrine and phenylephrine for maternal hypotension during elective cesarean section with spinal anesthesia: a randomized, double-blinded study. *Chinese medical journal* 2020; 133(05):509-16.
8. Vatankhah M, Sadeghi SE, Zarenezhad M, Rasekh Jahromi A, Kalani, N, Hatami N, et al. Low doses of propofol and midazolam on maternal hemodynamic symptoms and neonatal Apgar in women undergoing

- spinal anesthesia in cesarean section: A double-blind randomized clinical trial study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 24(2):41-49.
9. Adibi P, Mehropour S, Zarei T, Vatankhah M, Rahmanian E, Haghbeen M, et al. A systematic review and network meta-analysis of different forms of phenylephrine in the prevention of oxytocin-induced hypotension in cesarean section. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 25(12):93-101.
 10. Mohta M, Harisinghani P, Sethi AK, Agarwal D. Effect of different phenylephrine bolus doses for treatment of hypotension during spinal anaesthesia in patients undergoing elective caesarean section. *Anaesthesia and Intensive Care* 2015; 43(1):74-80.
 11. Mohta M, Garg A, Chilkoti GT, Malhotra RK. A randomised controlled trial of phenylephrine and noradrenaline boluses for treatment of postspinal hypotension during elective caesarean section. *Anaesthesia* 2019; 74(7):850-5.
 12. Cho WJ, Cho SY, Lee AR. Systemic hemodynamic effects of norepinephrine versus phenylephrine in intermittent bolus doses during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesia & Pain Medicine* 2020; 15(1):53-60.
 13. Mon W, Stewart A, Fernando R, Ashpole K, El-Wahab N, MacDonald S, et al. Cardiac output changes with phenylephrine and ephedrine infusions during spinal anesthesia for cesarean section: A randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2017; 37:43-8.
 14. Hasanin A, Amin S, Refaat S, Habib S, Zayed M, Elsayad M, et al. Norepinephrine versus phenylephrine infusion for prophylaxis against post-spinal anaesthesia hypotension during elective caesarean delivery: a randomised controlled trial. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2019; 38(6):601-7.
 15. Vakili H, Enayati H, Dashipour A. Comparing intravenous phenylephrine and ephedrine for hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section: a randomized double-blind clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2017; 19(10).
 16. Wang T, He Q, Zhang W, Zhu J, Ni H, Yang R, et al. Determination of the ED50 and ED95 of intravenous bolus of norepinephrine for the treatment of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Exp Ther Med* 2020; 19(3):1763-70.