

اثرات همودینامیک داروهای مخدر بر مصرف اکسیژن میوکارد

Hemodynamic Effects of Narcotics on Oxygen Consumption of Myocardium

دکتر هایده یمین * دکتر عالمتاج هروی *

SUMMARY

The circulatory responses to high equinalgesic doses of morphine are compared with those of pethidin. The decrease in mean arterial blood pressure in case of morphine was 28p.c., with a paralleled and identical decrease in total peripheral resistance and no negative inotropic effects.

Pethidine decreased blood pressure 54p.c., as a result of peripheral vasodilation of 46p.c. and a sharp drop in dp/dt Max of 59p.c., indicating myocardial depression (dp/dt max / I_p is 14p.c. and the fall in cardiac output is 33p.c.). This drop in both cases is offset by the increase in heart rate. (morphine 27p.c.; pethidin 101p.c.). The coronary blood flow sufficiently met the myocardial energy demand, which did not change with the altered haemodynamics.

Both morphine and pethidin produce coronary vasodilation, indicated by increased coronary blood flow and coronary venous oxygen saturation.

The mechanism for the change in vasodilation is still under discussion. It seems that in case of morphine this is due to Histamin release.

انجام شده است و بیش از همه درباره اثر ترکیبات مرفین بر میوکارد گفتگو میشود. با توجه به اینکه داروهای گوناگون گروه مرفین اثرات متفاوتی برگردش خون عروق کرونر دارند، اثر هر یک از داروهای این گروه را برگردش خون عروق کرونر و میزان مصرف اکسیژن میوکارد مورد بررسی قرار میدهم. اثر دردزدائی بی تفاوتی و خواب آوری مرفین از مدتها قبل شناخته شده است. ولی به تازگی کاربرد مرفین بامقادیر زیاد در بیهوشی بیماران قلبی توصیه میشود. آزمایشهای مختلف روی قلب انسان و حیوان نشان داده است که حتی با دوزهای بسیار بالای مرفین - برخلاف داروهای بیهوشی دیگر که اثر تضعیف کننده بر همودینامیک و اینوتروپی قلب دارند - دستگاه سمپاتیک قلب را تحریک میکند (۴-۱۲). از مقایسه اثر این دارو با پتیدین مشاهده شده است که پس از تزریق مرفین، فشار خون شریانی به موازات دگرگونیها در مقاومت عروقی، ۲۸٪ پائین میاید؛ درحالیکه بعد از تزریق پتیدین این کاهش ۵۴٪ یعنی بیشتر میشود و این کاهش فشار خون شریانی با پتیدین مدت درازتری طول میکشد (۱).

کاهش فشار خون شریانی پس از تزریق مرفین بعلت وازودیلاتاسیون عروقی است که مکانیسم پیدایش آن، کم شدن عمل گیرنده های الفا یا تحریک گیرنده های بتا (۴-۱۱-۱۳)، آزاد شدن هیستامین و بالاخره اثر مستقیم دارو بر ماهیچه های صاف جدار عروق می باشد (۱۴-۱).

گرچه در بعضی از موارد آزاد شدن هیستامین و کاته کول آمین ها در سگ و انسان پس از تزریق مرفین مشاهده شده است ولی ترشح این مواد ثابت نیست؛ زیرا با وجود منفی بودن آزمون هیستامین پائین افتادن فشار خون دیده میشود (۱۲).

پس از تزریق مرفین اندکس اینوتروپی قلب $dp/dt \max$ و اندکس انقباضی $dp/dt \max / I_p$ تغییر نمیکند، درحالیکه با دادن پتیدین این اندکسها پائین میاید (۱۵).

بنابراین علت هیپوتانسیون بعد از تزریق پتیدین - غیر از عامل عروقی (وازدیلاتاسیون) - بعلت کم شدن قدرت انقباضی ماهیچه قلب است. کم شدن بازده و حجم ضربانی قلب، بالا رفتن اولیه فشار ورید مرکزی و افزایش فشار در بطن چپ پس از تزریق پتیدین دلیل اثر اینوتروپ منفی این ماده است.

بر ادیکاردی حاصله از تزریق دوز کلینیکی مرفین بعلت زیر است:

- ۱- تحریک مستقیم مرکز واگ درمدولا
- ۲- حساس شدن رفلکسهای بارورسپتوریا وجود ثابت بودن فشار خون شریانی.
- ۳- دپرسیون کولین استرازاها (۱۱-۱۶-۲۳).

بعد از تزریق دوزهای زیاد مرفین، تکیکاردی بندرت پیش میاید که احتمالاً ناشی از تحریک اثر بتا آدرنرژیک و یا اثر جبرانی رفلکس بارورسپتور به پائین افتادن فشار خون است. داروهای گروه ناکوتیک (مرفین و پتیدین) سرعت گردش

جراحی عمومی در بیماران دچار بیماریهای عروق قلب همیشه با خطرات بسیار همراه است و با وجود پیشرفتهای چشمگیر روش های بیهوشی و کشف داروهای تازه در ۲۰ سال اخیر، هنوز هم از مرگ و میر این گونه بیماران چندان کاسته نشده است. در بیمارانی که از انفارکتوس میوکارد آنان کمتر از سه ماه گذشته باشد، خطر عود انفارکتوس ۳۰ تا ۵۰ درصد است و مرگ و میر آنان به ۵۰ درصد میرسد؛ ولی اگر از انفارکتوس بیش از ۱۲ ماه گذشته باشد این خطر به ۴ تا ۵ درصد کاهش خواهد یافت، لکن میزان مرگ و میر تفاوت چندانی نخواهد کرد. حتی در بیمارانی که نوار قلب نشان دهنده یک انفارکتوس - بی هیچگونه نشانه بالینی - باشد و یا سابقه دردهای سینه داشته باشند خطر مرگ و میر پس از عمل ۴ تا ۵ برابر بیشتر از اشخاص سالم خواهد بود (۴-۳-۲).

از ۱۰ سال پیش به این طرف با وجود آشنائی بیشتر به اصول کار قلب نتوانستند قدمی در راه اتساع عروق تنگ شده قلب بردارند؛ از این رو مسئله کاهش مصرف اکسیژن قلب را بمیان کشیده اند. مقدار مصرف اکسیژن ماهیچه قلب درحال استراحت بین ۸ تا ۱۰ میلی لیتر برای ۱۰۰ گرم وزن قلب در دقیقه می باشد، که این مقدار درحال فعالیت تا حداکثر سه برابر، یعنی ۳۰ میلی لیتر برای ۱۰۰ گرم در دقیقه خواهد بود (۲۲).

Bretschneider, Sarnoof, Fainbelg, Katz و همکاران در مطالعاتشان باین نتیجه رسیدند که کاری که سبب جابجا شدن حجم معینی از خون میشود و بوسیله قلب باید انجام گیرد در فشار ثابت به اکسیژن کمتری احتیاج دارد تا اینکه ماهیچه های قلب مجبور باشند علاوه بر اینکار، برای از بین بردن مقاومت عروقی برای حجم ثابت کار اضافه تری انجام دهد (۱۴-۴).

اگر کار قلب را از فرمول «تعداد نبضی × فشار سیستولیک» محاسبه کنیم، در شخص سالم میزان آن با مصرف اکسیژن میوکارد نسبت مستقیم دارد (۷). صحت این فرمول از آنجا تأیید میشود که سندرم اترین صدی در بیماران زمانی بروز میکند که نتیجه «تعداد نبض × فشار سیستولیک» از حد معینی تجاوز نماید (۹-۸). جلوگیری از این امر پایه و اساس کار درمانی در این گونه بیماران است.

با شناختن علل کمبود اکسیژن میوکارد - حتی در زمان بیهوشی - با متعادل کردن وضع گردش خون می توان از بروز عوارضی مانند: تکیکاردی، افزایش فشار سیستولیک جلوگیری نمود. بنابراین باید از مصرف اترسیکلوپروپان و کتامین در این بیماران خودداری کرد (۱۰). چه، این داروها (حتی بی آنکه بیمار نارسائی قلبی داشته باشد) سبب بالا رفتن مصرف اکسیژن میوکارد میگردد. در صورتیکه بیمار مبتلا به نارسائی قلب باشد امکان تأمین این اضافه مصرف به مراتب کمتر از آنهایی است که گرفتاری قلبی ندارند.

برای مطالعه بیشتر تاثیر داروهای بیهوشی استنشاقی و وریدی در همودینامیک قلب، آزمایشهای مختلفی در این زمینه

اینوتروپ منفی این دارو میتواند منجر به سقوط فشار خون و احتمالاً شوک گردد و زندگی بیمار را تهدید نماید (۱۲).

ولی بعد از تزریق فنتانیل - بویژه چنانچه باهستگی و با دوزهای منقطع انجام شود - سقوط فشار خون مشاهده نمیشود و یا خیلی بندرت اتفاق میافتد. بنابراین درمقایسه داروهای فوق یکدیگر، بطور کلی مصرف پتیدین در بیمارانی که رزرو کرونر محدود دارند توصیه نمیشود. زیرا با اینکه میزان احتیاج به انرژی میوکارد تقریباً بدون تغییر میماند، با این حال پائین آمدن شدید فشار پرفوزیون کرونر، اکسیژن کمتری به میوکارد میرساند، تائیکاردی حاصل بعد از تزریق پتیدین به آسیب لایه های عمقی میوکارد می انجامد (۹-۲۱).

در این موارد تزریق فنتانیل نتیجه بهتری دارد، زیرا پائین آمدن فشار پرفوزیون به نسبت کمتر از پائین آمدن انرژی مورد احتیاج میوکارد است.

دست آوردهای فوق نشان میدهد که دوزهای زیاد فنتانیل در بیهوشی از نظر همودینامیک کمترین عارضه را برای دستگاه گردش خون ایجاد میکند؛ ولی چون فنتانیل با دوزهای زیاد در بیمار بی تفاوتی ایجاد میکند، بیهوشی با دوزهای زیاد مرفین و پیرترومید بران ارجحیت دارد. توجه باین مسئله ضروری است که از بیهوشی تنها با پتیدین باید اجتناب کرد.

خلاصه

در این مقاله اثر دوز زیاد مرفین، در حد هم اثر پتیدین بردستگاه عروق قلب مقایسه شده است. نتایج بدست آمده نشان میدهد که بعد از تزریق مرفین بموازات کم شدن مقاومت عروقی فشار خون بمدت کوتاه و باندازه ۲۸٪ پائین میآید. اثر اینوتروپ منفی مرفین مشاهده نشده است. بعد از تزریق پتیدین وازودیلاتاسیون به میزان ۴۶٪ و دپرسیون میوکارد $\frac{dp}{dt} \max$ ۵۶٪ $\frac{dp}{dt} \max$ ۱۴٪ و کم شدن بازده قلب ۳۳٪ می باشد. فشار خون به مقدار ۵۴٪ پائین میآید. کم شدن بازده قلب قابل چشم پوشی است زیرا افزایش فرکانس قلب بعد از مرفین ۲۷٪ و پتیدین ۱۰۱٪ کمبود حجم در یک ضربان را جبران میکند؛ و با وجود دگرگونی در همودینامیک، میزان مصرف میوکارد که به وسیله عروق کرونر تامین میشود تغییری نمیکند. مرفین و پتیدین در مرحله اول عروق کرونر را گشاد میکنند و این امر موجب افزایش اشباع اکسیژن وریدهای کرونر میشود. مکانیسم اثر این داروها برگردش خون هنوز مورد بحث است. بنظر میآید که آزاد شدن هیستامین نقش بزرگی در این امر دارد.

خون کرونر را افزایش میدهد که برخلاف قانون اتورگولاسیون با احتیاجات متابولیک ماهیچه قلب تطبیق نمیکند. پس از تزریق مرفین احتیاج قلب به مصرف اکسیژن بمیزان ۱۲٪ کم میشود.

سریع شدن گردش خون کرونر میزان اشباع اکسیژن وریدهای کرونر را زیاد میکند و در نتیجه اختلاف اکسیژن سرخرگی - سیاه رگی یعنی $AVDO_2$ قلب کاهش مییابد. دگرگونیهای فوق را نتیجه وازودیلاتاسیون عروق کرونر، در اثر آزاد شدن هیستامین میدانند (۱۷-۱۸).

پتیدین برخلاف مرفین $AVDO_2$ را افزایش میدهد، که ظاهراً این افزایش بعلت تنگ شدن عروق کرونر نیست بلکه دلیل کم شدن ذخیره اکسیژن کرونر میباشد. بنابراین در تائیکاردی قلب باید برای تولید انرژی مورد احتیاج خود مقدار زیادتری اکسیژن در دسترس داشته باشد؛ کم شدن شدید فشار پرفوزیون مانع از جذب اکسیژن مورد احتیاج میوکارد میگردد. با آنکه پتیدین سبب دگرگونیهای زیاد در هر یک از عوامل موثر در تعادل انرژی مورد استفاده میوکارد (فشار سیستولیک، فرکانس قلب $(dp/dt \max)$ میشود میزان انرژی مصرف میوکارد با دادن پتیدین تغییر زیادی نمیکند. زیرا بظاهر دگرگونیهایی که در عوامل موثر در تعادل مصرف انرژی میوکارد بوجود میآید در جهات گوناگون همدیگر را خنثی میکنند (۱۲-۲۰).

بعد از مطالعه اثر داروهای فوق بردستگاه گردش خون کرونر بجاست که اثر داروهای مخدر تند اثر مانند فنتانیل Piritromid پیرترومید مورد توجه قرار گیرد. مقدار هم اثر این داروها باعث پائین آمدن موقت فشار خون میشود. این کاهش بعد از تزریق فنتانیل ۱۰٪ و پس از تزریق پیرترومید ۲۹٪ (مانند مرفین) می باشد (۱۲).

کاهش فشار خون که در اثر فنتانیل ایجاد میشود بعلت کم شدن بازده قلب و همچنین برادیکاردی است که برای جلوگیری از آن تزریق آتروپین قلب از دادن فنتانیل توصیه میگردد.

پائین آمدن فشار خون بعد از تزریق پیرترومید، بعلت وازودیلاتاسیون عروق کرونر و اثر اینوتروپ منفی آن است. این وازودیلاتاسیون بعلت ترشح هیستامین نیست، زیرا تغییرات حاصله در جدار عروق کرونر به دگرگونیهایی که در اثر ترشح هیستامین مشاهده میشود شباهتی ندارد.

مطالعات فوق نشان میدهد که گزینش نوع دارو در بیمارانی گوناگون حائز اهمیت بسیار است. توجه به مسائل زیر در انجام بیهوشی با این داروها ضروری است:

۱- برای پیشگیری از هرگونه عوارض هیپوتانسیون احتمالی هیپوولمی موجود پیش از شروع بیهوشی باید جبران شود.

۲- حتی الامکان باید از بیهوشی با دوز زیاد پتیدین در بیمارانی مبتلا به بریکاردیت، تنگی میترال و نارسائی میوکارد خودداری نمود، زیرا وازودیلاتاسیون حاصله از آن و یا اثر

(References)

- 1— D. Patschke, H.J. Eberlein, W. Hess, G. Oser, J. Tarnow Und G. Zimmermann. Hamodynamik, Koronardurchblutung und Myokardialer Sauerstoffverbrauch Unter hohen Morphin-, Pethidin, - Pentanyl- und Piritromiddosen Anaesthesist 26,239-248 (1977)
- 2- Brashear, E., Kelly, M., White, A.C.: Increased Circulating Histamine After Morphine and Heroin. Clin. Res. 21, 657 (1973)
- 3 – Heiss, H.W., Hensel, I., Kettler, D., Tauchert, M., Bretschneider, H.J.: Über den Anteil des Koronarsinus-Ausflusses an der Myokarddurchblutung des Linken Ventrikels. Z. Kreislauf-Forschung 62,593 (1973)
- 4 – Klingman, G., Maynert, E.W.: Tolerance to Morphine: Effects of Catecholamines On the heart intestine, and Spleen. J. Pharmacol. Exp. ther. 135, 300 (1962)
- 5 – Bretschneider, H. J., Martel, J., Hellige, G., Hensel, I., Kettler, D.: Korrelation des end-systolischen Ventrikel-Volumens Pro-Gewichtseinheit (ESV/100g) Zu Potenzfunktionen des Arteriellen Druckes (P) und Der Ventrikularen druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max). Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 38,233 (1972)
- 6 – Hasbrouck, J.D.: Morphine anesthesia for open heart surgery. Am. Thorac. Surg. 10, 364 (1970)
- 7 – Gershon, S., Shaw, F.H.: Morphine and histamine release. J. Pharm. Pharmacol. 10, 22 (1958)
- 8 – Gruber, C.M., Robinson, P.J.: Studies on the influence Of morphine, Papaverine and quinidine upon the heart. J. Pharmacol. Exp. Ther. 37, 429 (1929)
- 9 – Knoebel, S.B., Mchenry, P.L., Phillips, J.F., Widlansky, S.: Atropine-Induced Cardioacceleration and Myocardial Blood-Flow in subjects With and Without Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol. 33, 327 (1974)
- 10- H. Scherer. Der Koronar Kranke, Patient, cine Heraus Forderung an die Anaesthesist 209 (1977-26)
- 11- Fennessy, M.R., Rattray, J.F.: Cardiovascular effects of intravenous morphine in the anesthetized rat. Fur.J. Pharmacol. 14, I (1971)
- 12— Patschke, D., Gethmann, J.W., Hess, W., Tarnow, J., Waibel, H.: Hamodynamik, Koronarduchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch unter hohen Fentanyl-une Piritramiddosen. Anaesthesist 25, 309 (1976)
- 13— Eckenhoff, J.E., Oech, S.R.: The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man. Clin. Pharmacol. Ther. I, 483 (1960)
- 14— Van arman, C.G. sturtevant, F.M.: release of histamine by meperidine. fed. proc. 17,416 (1958).
- 15— Veragut, O.P., Krayenbuhl, H.P.: Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed-chest dog. Cardiologia 47, 96 (1965)
- 16— Tomazewski, W.: Bradycardia Provoked by morphine. J. Am. Med. Ass. 110, 1068 (1938)
- 17— Parbatt, J.R.: The effects of histamine on the myocardial Circulation. Eur. J. Pharmacol. 6, 203 (1969)
- 18— Patschke, D., Bruckner, J.B., Gethmann, J.W., Steiner, A., Tarnow, J., Eberlein, H.J.: Vergleichende tierexperimentlle Untersuchungen der Herzwirkungen Von Glaxo CT 1341, Propanidid, Cremophor El Une Histamin. In: Lawin, P., Morr-Strathmann, U. Deutsche Gesellschaft fur Anaesthesie und Wiederbelebung: Jahrestagung, S. 573, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- 19— Braunwald, E.: Control of myocardial Oxygen consumption. Am. J. Cardiol. 27, 419 (1971)
- 20— Bretschneider, H.J.: Die hamodynamischen Determinanten des O2-Bedarfs des Herzmuskels. Arzneimittel-forschung (DrugRes.) 21, 1515 (1971)
- 21— Flameng, W., Wusten, B., Schaper, W.: On the distribution of myocardial flow. Basic. Res. Cardiol. 69, 435 (1973)
- 22— Eckenhoff, J.E., Helrich, M.: Study of narcotics and sedatives for -use in preanesthetic. J. Am. Med. Ass. 167, 415 (1958)
- 23— Grote und G. Thews Grundlagen der Herzphysiologie Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation Und Intensivtherapie 42 (1972)