

## Comparison of the Effects of Trinitroglycerin Infusion and Labetalol in the Management of Acute Arterial Hypertension in Intracerebral Hemorrhage Patients Admitted to an Intensive Care Unit

Arash Mosalrezaei<sup>1</sup>, Mohammad Amin Valizade Hasanloei<sup>2,\*</sup>, Azra Kahoorian<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>3</sup> General Practitioner, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

\* **Corresponding Author:** Mohammad Amin Valizade Hasanloei, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. Email: aminvalizade@yahoo.com

### Abstract

**Received:** 26.11.2017

**Accepted:** 16.04.2018

#### How to Cite this Article:

Mosalrezaei A, Valizade Hasanloei MA, Kahoorian A. Comparison of the Effects of Trinitroglycerin Infusion and Labetalol in the Management of Acute Arterial Hypertension in Intracerebral Hemorrhage Patients Admitted to an Intensive Care Unit. *Avicenna J Clin Med.* 2018; 25(1): 12-19. DOI: 10.21859/ajcm.25.1.12.

**Background and Objective:** Intracerebral hemorrhage (ICH) is caused by bleeding within brain parenchyma and the formation of regional hematoma. In this study, we compared the effects of trinitroglycerin (TNG) and labetalol in controlling arterial hypertension in patients with ICH admitted to the intensive care unit (ICU) of Imam Hospital in Urmia city, Iran.

**Materials and Methods:** We selected 54 patients, 20 of whom were treated with labetalol (preferred treatment) and 34 received TNG serum infusion. Demographic information, disease severity (using ICH score, Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II [APACHEII] score, and Glasgow Coma Scale [GCS]), and the initial size of the hematoma (by computed tomography scan imaging) were recorded. Systolic and diastolic blood pressure were measured every one hour for 24 hours. The data were analyzed using the appropriate statistical tests in SPSS, version 20.

**Results:** The mean GCS scores in the labetalol and TNG groups were  $10.45 \pm 4.11$  and  $10.17 \pm 4.44$ , respectively ( $P=0.82$ ). At the time of detection, the mean amount of hematoma in the labetalol group was  $65.15 \pm 24.2$  cc, and in TNG group, it was  $63.16 \pm 28.1$  cc ( $P=0.66$ ). The mean reduction in the size of hematoma after 24 hours in the labetalol and TNG groups was  $41.3 \pm 16$  cc and  $45 \pm 17.4$  cc, respectively ( $P=0.95$ ). Hypotension was observed in 10% of the labetalol group and in 17.4% of the TNG group ( $P=0.01$ ). Changes in mean systolic and diastolic blood pressure were not significantly different between the two groups during 24 hours ( $P=0.83$  and  $P=0.99$ , respectively).

**Conclusion:** Both drugs are effective in reducing blood pressure and no significant differences were observed between the two drugs in this regard.

**Keywords:** Hypertension, Intracerebral Hemorrhage, Labetalol, Nitroglycerin

## مقایسه انفوزیون نیتروگلیسرین و لابتالول در کنترل پرفشاری خون شریانی حاد بیماران دچار خونریزی داخل مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

آرش موسی‌الرضایی<sup>۱</sup>، محمد امین ولیزاد حسنلویی<sup>۲\*</sup>، عذرا کهوریان<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> دکترای حرفه‌ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

\* نویسنده مسئول: محمد امین ولیزاد حسنلویی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

ایمیل: aminvalizade@yahoo.com

### چکیده

**سابقه و هدف:** خونریزی داخل مغزی (ICH: Intra Cerebral Hemorrhage) در نتیجه خونریزی داخل پارانشیم مغز و تشکیل هماتوم منطقه‌ای ایجاد می‌شود. در این راستا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر انفوزیون نیتروگلیسرین و لابتالول در کنترل فشار خون افزایش‌یافته شریانی در بیماران با خونریزی داخل مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام ارومیه انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی ۵۴ بیمار طی شش ماه (نیمسال اول ۱۳۹۶) وارد مطالعه شدند که ۲۰ بیمار با استفاده از لابتالول (درمان برگزیده) و ۳۴ بیمار توسط سرم TNG تحت درمان قرار گرفتند. پس از ثبت مشخصات دموگرافیک بیماران، شدت بیماری توسط  $\text{ICH Score}$ ،  $\text{APACHE II Score}$  (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) و  $\text{GCS}$  (Glasgow Coma Scale)، سایز اولیه هماتوم (به وسیله تصویربرداری سی تی اسکن)، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک هر یک ساعت به مدت ۲۴ ساعت اندازه‌گیری شدند. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS 20 و با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب آنالیز گردیدند.

**یافته‌ها:** متوسط  $\text{GCS}$  در گروه لابتالول  $10/45 \pm 4/11$  و در گروه TNG  $10/17 \pm 4/44$  بود ( $P=0/82$ ). میانگین میزان هماتوم در زمان تشخیص گروه لابتالول  $60/15 \pm 24/2$  سی سی و در گروه TNG  $63/16 \pm 28/1$  سی سی به دست آمد ( $P=0/66$ ). همچنین میانگین کاهش میزان هماتوم پس از ۲۴ ساعت گروه لابتالول  $41/3 \pm 16$  سی سی و برای گروه TNG  $45 \pm 17/4$  سی سی بود ( $P=0/95$ ). هیپوتنشن نیز در بیماران گروه لابتالول ۱۰ درصد و در گروه TNG  $17/4$  درصد به دست آمد ( $P=0/01$ ). شایان ذکر است که تغییرات میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی و دیاستولی در طول ۲۴ ساعت تفاوت معناداری در دو گروه مورد مطالعه نداشت ( $P=0/83$ ،  $P=0/99$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر مبنای نتایج مشخص شد که هر دو دارو در کاهش فشار خون مؤثر هستند؛ اما تفاوت معناداری بین کاهش فشار خون توسط این دو دارو مشاهده نگردید.

**واژگان کلیدی:** پرفشاری خون، خونریزی داخل مغزی، لابتالول، نیتروگلیسرین

### مقدمه

میرها در فاز حاد رخ می‌دهند. ICH یک اورژانس پزشکی است که تشخیص سریع و مدیریت آن قاطعانه می‌باشد که علت آن زوال و عوارضی است که در ساعات اولیه پس از بروز خونریزی بر جای می‌گذارد [۱، ۲]. خونریزی‌های پارانشیم مغزی به دو نوع اولیه (۸۰ درصد) و ثانویه (۲۰ درصد) تقسیم می‌شوند که نوع اولیه بیشتر در اثر پارگی عروق کوچک در نتیجه CAH

سکته مغزی در بین بیماری‌های نورولوژیک در رتبه اول اهمیت و شیوع قرار دارد و به دو دسته ایسکمیک و هموراژیک تقسیم‌بندی می‌شود. نوع هموراژیک یا ICH حدود ۱۰ تا ۱۲ درصد از سکته‌ها را شامل می‌شود و پیش‌آگهی آن به مراتب بدتر از سکته‌های ایسکمیک بوده و همراه با مرگ و میر در حدود ۵۰ درصد در ۳۰ روز اول می‌باشد که نیمی از مرگ و

استفاده می‌شود و نتایج این طرح مطالعاتی می‌تواند به‌طور قابل توجهی به درمان مؤثر و بهتر این بیماران کمک کند، مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای دو داروی لابتالول به‌صورت تزریق متناوب و انفوزیون نیتروگلیسرین در کنترل افزایش فشار خون بیماران دچار خونریزی داخل مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی ارومیه انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه با کد IRCT20171221037983N2 در نیمه نخست سال ۱۳۹۶ اجرا شد. جامعه آماری را بیماران با خونریزی داخل مغزی همراه با افزایش فشار خون شریانی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تشکیل دادند و بیمارانی که سابقه نئوپلاسم مغزی، مشکلات عروق مغزی، ایسکمی قلبی و یا بیماری قلبی داشتند از مطالعه خارج شدند. بیماران مزبور جزء Hypertensive Emergency محسوب می‌شوند که اندیکاسیون کنترل سریع فشار خون بالا به وسیله داروهای ضد فشار خون تزریقی در سریع‌ترین زمان ممکن دارند. اطلاعات مطابق با چک‌لیست شامل: اطلاعات دموگرافیک، فشار خون اولیه در زمان پذیرش بیمار، شدت بیماری (توسط JCH Score، APACHE II Score و GCS) و ساینز اولیه هماتوم (به وسیله تصویربرداری سی‌تی اسکن) جمع‌آوری شدند. مطابق با طرح‌های مشابه و محدودیت مالی طرح، ۵۴ بیمار (با استفاده از نرم‌افزار STATA در نظر گرفتن خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰ درصد) انتخاب گردیدند که ۲۰ بیمار با استفاده از لابتالول (درمان برگزیده) تحت درمان قرار گرفتند و اطلاعات ۳۴ بیمار که قبلاً توسط سرم TNG (درمان روتین انجام‌شده در این مرکز) تحت درمان بودند، استخراج گردید. کاهش فشار خون بیماران در ۲۴ ساعت اول حداکثر تا ۲۵ درصد میزان پایه بود. پس از تزریق دارو، فشار خون سیستمولیک و دیاستولیک هر یک ساعت به مدت ۲۴ ساعت اندازه‌گیری و ثبت شد که حداقل فشار خون سیستمولیک بیماران پس از احتساب کاهش ۲۵ درصد در فشار خون معادل ۱۴۰ میلی‌متر جیوه بود. همچنین برادیکارد شدن، ضربان قلب کمتر از ۶۰ در دقیقه افت فشار خون سیستمولیک به زیر ۹۰ میلی‌متر جیوه در صورت ایجاد شدن ثبت و وارد چک‌لیست گردد. لازم به ذکر است، جهت اندازه‌گیری علائم حیاتی از دستگاه مانیتورینگ SAADAT ALBURZ B9 ساخت ایران استفاده شد. ذکر این نکته ضرورت دارد که آمپول لابتالول تزریقی (کرن فارما) ساخت اسپانیا هر آمپول ۲۰ سی‌سی حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم لابتالول بود و آمپول‌های TNG ساخت ایران (کاسپین تأمین) حاوی ۱۰ میلی‌گرم TNG در ۲ سی‌سی بودند. ۲۴ ساعت پس از پذیرش و مداخله، جهت گسترش ساینز هماتوم مجدداً سی‌تی اسکن از بیماران به عمل آمد. لازم به ذکر

(Chronic Arterial Hypertention) یا لیپوهیالونیزه‌شدن و با آمیلوئید آنژیوپاتی ایجاد می‌شود و نوع ثانویه در اثر تروما، تومور، مشکلات انعقادی و یا عروق غیرطبیعی رخ می‌دهد که بسته به محل وقوع خونریزی، سطح هوشیاری در سطوح مختلف دستخوش تغییر می‌گردد؛ به‌طور مثال هماتوم در مخچه و ساقه مغز در اغلب اوقات باعث کما و مرگ می‌شود؛ درحالی که در خونریزی‌های لوبار، کما غیرمعمولی می‌باشد. شایان ذکر است که اندازه خونریزی در سی‌تی اسکن می‌تواند پیش‌گویی‌کننده علائم بیماری باشد؛ به‌طوری که خونریزی بیش از ۲ سانتی‌متر باعث افزایش فشار داخل جمجمه‌ای شده و میزان بیش از ۴ سانتی‌متر آن می‌تواند موجب مرگ بیمار گردد [۳،۴]. درمان بیماران ICH بیشتر به‌صورت نگهدارنده بوده و حمایت تنفسی و ایجاد جریان خون پایدار را شامل می‌شود. در صورت افت هوشیاری برای بیمار لوله تراشه تعبیه می‌گردد و کاهش ICP (Intra Cranial Pressure) افزایش‌یافته به وسیله داروهای اسموتیک (از جمله مانیتول) صورت می‌گیرد [۴]. درمان از طریق جراحی زمانی پیشنهاد می‌شود که فشار به ساقه مغز وارد گردد و یا خونریزی داخل پارانشیم منجر به خونریزی داخل بطنی و یا خونریزی داخل جمجمه‌ای شده و یا خونریزی موجب انسداد بطنی و هیدروسفالی گردد [۱]. افزایش فشار خون طی اولین ساعات بروز ICH احتمال افزایش ریسک بزرگ‌شدن هماتوم، زوال و عوارض مغزی و حتی مرگ در سه ماه بعد را در پی خواهد داشت. از سوی دیگر کاهش بیش از حد فشار خون باعث افزایش ناحیه ایسکمی اطراف هماتوم می‌شود [۵]؛ در نتیجه فشار خون بیمار باید به‌صورت بسیار دقیق کنترل گردد تا از بزرگ‌شدن هماتوم و یا ایسکمی بیشتر پارانشیم اطراف هماتوم جلوگیری شود. طبق آخرین راهنماها و دستورالعمل‌های منتشرشده، داروهای مناسب جهت کنترل فشار خون در این بیماران عبارت هستند از: نیکاردپین، لابتالول، انالاپریل و نیتروپروساید [۴-۶]. نیتروگلیسرین یک نیترووازدیلاتور می‌باشد که از عوارض آن می‌توان به ایجاد هیپوتنشن، تاکی‌کاردی، هیپرتنشن عودکننده (Rebound Hypertention) و رادیکال آزاد نیتريت اکساید اشاره کرد. باید خاطرنشان ساخت که در مقایسه با لابتالول، احتمال افت فشار خون با این دارو بیشتر است؛ درحالی که لابتالول یک  $1\alpha$  و  $2\beta$  آنتاگونیست می‌باشد که اثرات کمتری بر ضربان قلب دارد و در مطالعات انجام‌شده، کمترین تأثیر را بر جریان خون مغزی در یک فرد نرمال به همراه داشته است [۶]. با توجه به بررسی و جستجوهای به‌عمل‌آمده از سوی نویسندگان در منابع و پایگاه‌های اطلاعاتی و پژوهشی به نظر می‌رسد که تاکنون در ایران و کشورهای دیگر به مقایسه اثر این دو دارو پرداخته نشده است؛ اما نیکاردپین و لابتالول به‌طور محدودی مورد مقایسه قرار گرفته‌اند [۷-۱۰]. از سوی دیگر، با توجه به اینکه هنوز در مراکز درمانی ما انفوزیون TNG به‌صورت شایع

و دو نفر (۵/۹ درصد) در گروه TNG سیگاری بودند؛ اما هیچ‌کدام از بیماران دو گروه مورد مطالعه الکل مصرف نمی‌کردند.

علائم بالینی بیماران در گروه لابتالول عبارت بودند از: ۱۱ نفر (۵۵ درصد) اختلال حرکتی، نه نفر (۴۵ درصد) اختلال تکلم، هفت نفر (۳۵ درصد) اختلال حسی، ۱۱ نفر (۵۵ درصد) افت هوشیاری و سه نفر (۱۵ درصد) افتادن ناگهانی.

علائم بالینی بیماران در گروه TNG نیز بدین شرح بود: ۲۱ نفر (۶۱/۷۲ درصد) اختلال حرکتی، ۱۲ نفر (۳۵/۳ درصد) اختلال تکلم، دو نفر (۵/۸۸ درصد) اختلال حسی، ۲۰ نفر (۵۸/۸۲ درصد) افت هوشیاری، هشت نفر (۲۳/۵۲ درصد) افتادن ناگهانی و یک نفر (۲/۹ درصد) تاری دید.

در ارتباط با یافته‌های سی‌تی اسکن در گروه لابتالول در مورد ۱۲ نفر (۶۰ درصد) ICH، شش نفر (۳۰ درصد) ICH+IVH و دو نفر (۱۰ درصد) ICH+SAH ثبت شده بود و برای بیماران گروه TNG در مورد ۱۵ نفر (۴۴/۲ درصد) ICH+IVH، ۱۸ نفر (۵۲/۹ درصد) ICH و دو نفر (۵/۸ درصد) IVH+SAH گزارش شده بود.

محل یافته‌های سی‌تی اسکن نیز به‌صورت زیر بود:

در گروه لابتالول: پنج مورد (۲۵ درصد) تالاموس، چهار مورد (۲۰ درصد) پریتال، چهار مورد (۲۰ درصد) تمپوروپاریتال، چهار مورد (۲۰ درصد) پوتامن، دو مورد (۱۰ درصد) فرونتال و یک مورد (۵ درصد) مخچه

در گروه TNG: ۱۳ مورد (۳۸/۲۳ درصد) تالاموس، سه مورد (۸/۸۲ درصد) پریتال، دو مورد (۵/۸۸ درصد) تمپورال، پنج مورد (۱۴/۷ درصد) پوتامن، چهار مورد (۱۱/۷۸ درصد) هیپوتالاموس و شش مورد (۱۷/۶۴ درصد) مخچه

علاوه‌براین، متوسط GCS در گروه لابتالول  $11 \pm 4/4$  و در گروه TNG  $10/77 \pm 4/44$  بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین سطح هوشیاری دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/82$ ). باید عنوان نمود که بیماران مورد مقایسه ترومایی نبودند.

میانگین دوز داروی مصرفی در گروه لابتالول  $174/13 \pm 125/79$  میلی‌گرم و در گروه TNG  $575/14 \pm 139/19$  میکروگرم بود.

میانگین میزان هماتوم در زمان تشخیص در گروه لابتالول  $60/15 \pm 24/2$  سی‌سی و در گروه TNG  $63/16 \pm 28/1$  سی‌سی بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین هماتوم اولیه بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/66$ ).

میانگین کاهش میزان هماتوم پس از ۲۴ ساعت در گروه لابتالول  $41/3 \pm 16$  سی‌سی و در گروه TNG  $45 \pm 17/4$  سی‌سی بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین کاهش میزان هماتوم پس از ۲۴ ساعت بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/95$ ).

از سوی دیگر، میانگین نمره APACHE II در گروه لابتالول

است تجویز نیتروگلیسرین به‌صورت انفوزیون مداوم با شروع اثر ۵-۲ دقیقه که دوز آغازین آن ۵ میکروگرم در دقیقه بود و حداکثر تا ۲۰۰ میکروگرم در دقیقه تا کنترل فشار خون افزایش پیدا می‌کرد. لابتالول با شروع اثر ۲-۴ دقیقه و طول عمر حدود ۴-۲ ساعت با دوز اولیه (به‌صورت بولوس) ۲۰ میلی‌گرم داخل وریدی تجویز شده و در صورت عدم پاسخ مناسب، هر ۲۰ دقیقه به‌صورت بولوس ۸۰-۲۰ میلی‌گرم تجویز می‌گردید. شایان ذکر است که میزان داروی تجویز شده جهت رسیدن به فشار مورد نظر اندازه‌گیری می‌شد. داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS 20 شده و آنالیز گردیدند. متغیرهای توصیفی بر مبنای کمی و کیفی بودن به‌صورت میانگین با انحراف معیار و فراوانی ارائه شدند و متغیرهای تحلیلی با توجه به کمی و کیفی بودن توسط آزمون‌های آماری نظیر T و مجذور کای و یا معادل ناپارامتریک آن‌ها مورد مقایسه قرار گرفتند. باید خاطر نشان ساخت که پژوهشگران به عهدنامه هلسینکی وفادار بودند. لازم به ذکر است که برای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در صورت نداشتن کنترااندیکاسیون طی ۲۴-۱۲ ساعت، تغذیه روده‌ای و دریافت انرژی آغاز می‌گشت و برای بیماران مورد مطالعه در صورت دریافت داروهای خوراکی ضد فشار خون قبلی پس از کنترل وضعیت Hypertensive Emergency به وسیله داروهای مورد مطالعه تزریقی و شروع تغذیه انترال، داروهای فوق ادامه پیدا می‌کردند.

## یافته‌ها

۵۴ بیمار وارد مطالعه شدند که ۲۰ بیمار با لابتالول و ۳۴ بیمار با انفوزیون سرم TNG تحت درمان قرار گرفتند.

هفت نفر (۳۵ درصد) از بیماران گروه لابتالول مرد و ۱۳ نفر (۶۵ درصد) زن بودند و از ۳۴ بیمار گروه TNG، ۱۴ نفر (۴۱/۲ درصد) مرد و ۲۰ نفر (۵۸/۸ درصد) زن بودند. مطابق با آزمون آماری Fisher Exact Test تفاوت معناداری بین جنس بیماران دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/44$ ).

میانگین سن بیماران در گروه لابتالول  $60/67 \pm 13/09$  سال و در گروه TNG  $64/20 \pm 17/37$  سال بود. مطابق با آزمون آماری T-test تفاوت معناداری بین سن بیماران در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/43$ ).

در گروه لابتالول تنها سه نفر (۱۵ درصد) سابقه بیماری فشار خون بالا نداشتند؛ اما ۱۷ نفر (۸۵ درصد) دیگر دارای فشار خون بالا به همراه بیماری‌های دیگر (دیابت، آلزایمر، بیماری کلیوی و تیروئید) و یا تنها فشار خون بالا بودند.

در گروه TNG نیز ۱۰ نفر (۲۳/۶ درصد) سابقه فشار خون بالا نداشتند و ۲۶ نفر (۷۶/۴ درصد) دارای فشار خون بالا به همراه بیماری‌های دیگر (دیابت و بیماری کلیوی) و یا تنها فشار خون بالا بودند.

لازم به ذکر است که چهار نفر (۲۰ درصد) در گروه لابتالول

هزینه داروی لابتالول مصرفی معادل ۸۵۱۰۰۰۰ ریال و هزینه TNG مصرفی برابر با ۴۴۲۰۰۰ ریال بود. مطابق با آزمون آماری T-Test تفاوت آماری معناداری بین دو گروه از نظر هزینه وجود داشت ( $P=0/001$ ).

در این مطالعه در هر دو گروه میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی در طول ۲۴ ساعت مطابق با آزمون آماری Repeated Measure بررسی گردید که نتایج به دست آمده از این آزمون تفاوت معناداری را بین تغییرات فشار خون سیستولی دو گروه مورد مطالعه نشان نداد ( $P=0/99$ ) (شکل ۱).

در ادامه به بررسی میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولی طی ۲۴ ساعت مطابق با آزمون آماری Repeated Measure در هر دو گروه پرداخته شد. نتایج به دست آمده از این آزمون تفاوت معناداری را بین تغییرات فشار خون دیاستولی بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد ( $P=0/83$ ) (شکل ۲).

در گروه TNG  $15/50 \pm 3/17$  و در گروه ICH  $16/67 \pm 3/01$  بود. شایان ذکر است که تفاوت معناداری از نظر نمره APACHE II بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/18$ ) (جدول ۱).

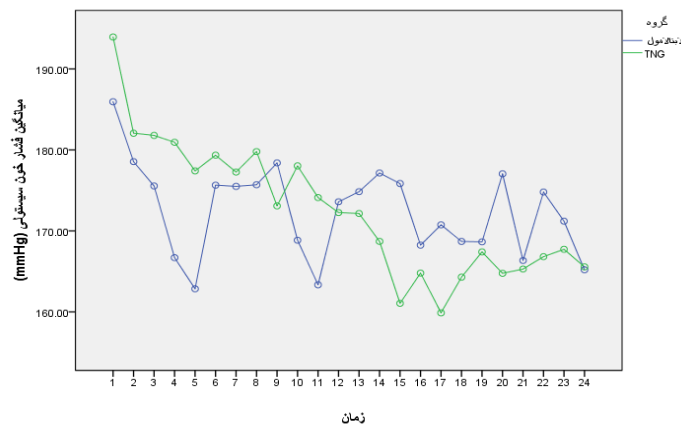
میانگین نمره ICH در گروه لابتالول  $1/95 \pm 0/37$  و در گروه TNG  $2/23 \pm 0/29$  بود. تفاوت معناداری از نظر نمره ICH بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/55$ ).

از میان ۲۰ بیمار گروه لابتالول دو نفر (۱۰ درصد) و از ۳۴ بیمار گروه TNG یک نفر (۲/۹ درصد) دچار برادیکاردی شده بودند. مطابق با آزمون آماری Fisher Exact Test تفاوت معناداری بین برادیکاردی دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/3$ ).

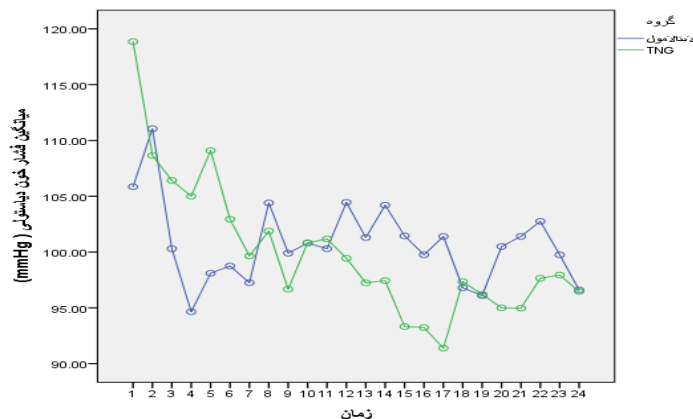
علاوه بر این، دو نفر (۱۰ درصد) از گروه لابتالول و شش نفر (۱۷/۴ درصد) از گروه TNG دچار هیپوتنشن شده بودند. مطابق با آزمون آماری Fisher Exact Test تفاوت معناداری بین هیپوتنشن در دو گروه مورد مطالعه وجود داشت ( $P=0/01$ ).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار مشخصات بالینی در دو گروه مورد مطالعه

معناداری	گروه TNG	گروه لابتالول	
۰/۸۲	$10/17 \pm 4/44$	$10/45 \pm 4/11$	GCS
۰/۱۸	$16/67 \pm 3/01$	$15/50 \pm 3/17$	APACHE II
۰/۶۶	$63/16 \pm 28/1$	$60/15 \pm 24/2$	میزان همانوم در زمان تشخیص
۰/۹۵	$45 \pm 17/4$	$41/3 \pm 16$	کاهش میزان همانوم پس از ۲۴ ساعت



شکل ۱: میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی طی ۲۴ ساعت در دو گروه مورد مطالعه



شکل ۲: میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولی طی ۲۴ ساعت در دو گروه مورد مطالعه

## بحث

گرفته شد [۳]. مطالعه حاضر از نظر کنترل میزان هماتوم با استفاده از داروی TNG و لابتالول با مطالعه فوق همسو می‌باشد؛ به نحوی که در این مطالعه با کنترل و کاهش اندازه هماتوم از زوال عصبی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ترخیص شده جلوگیری شده است. اگرچه در مطالعه حاضر پیامد طولانی‌مدت بیماران بررسی نشده است که بررسی آن توصیه می‌گردد.

علاوه بر این، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت معناداری بین میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی بین دو گروه مورد مطالعه وجود ندارد؛ اما انفوزیون TNG در مقایسه با تزریق لابتالول به صورت متناوب در کمترین زمان ممکن موجب کاهش فشار خون بیماران شده است. در این زمینه باید خاطر نشان ساخت که اگرچه لابتالول یک درمان برگزیده و قابل قبول برای کاهش فشار خون در بیماران خونریزی داخل مغزی می‌باشد؛ اما فشار خون را به آرامی پایین آورده است. ما این مسأله را چنین توجیه می‌کنیم که احتمالاً داروی لابتالول با پروتکل مناسب برای بیماران تجویز نشده است و با عدم آشنایی مناسب پزشکان با توجه به کمتر استفاده کردن از آن منجر به کاهش فشار خون به طور نامناسب شده است. پیگیری عوارض داروهای مورد استفاده در مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت معناداری بین بروز هیپوتنشن بین دو گروه مورد مطالعه وجود دارد؛ به طوری که در گروه TNG هیپوتنشن بیشتر از بیماران دریافت‌کننده لابتالول و برعکس برادیکاری در بیماران تحت درمان با لابتالول بیشتر از گروه TNG مشاهده گردید. باید به این نکته توجه داشت که تاکی‌کاردی در پی تجویز انفوزیون TNG به صورت رفلکسی بیشتر مشاهده می‌شود.

منابع معتبر جدید چندین داروی ضد فشار خون را جهت درمان فشار خون بالای شریانی در بخش مراقبت‌های ویژه توصیه می‌کنند که به طور کلی در سه دسته دارویی وازودیلاتورهای نیتریک اکساید (نیتروپروساید و نیتروگلیسرین)، بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی (کلودیپین و نیکاردیپین) و متفرقه شامل: لابتالول، فنتولامین، انالپرل و هیدرالازین جای می‌گیرند [۱۵] که از بین آن‌ها مطالعات محدودی به بررسی دو داروی نیکاردیپین و لابتالول در کنترل فشار خون در بیماران با سکته مغزی هموراژیک پرداخته‌اند. در این ارتباط، دریک و همکاران عنوان نمودند که نیکاردیپین می‌تواند به‌عنوان یک جایگزین برای لابتالول با تحمل‌پذیری مشابه مورد استفاده قرار گیرد [۷] که این امر با نتایج مطالعه حاضر مبنی بر اینکه TNG در مقایسه با لابتالول تأثیر به‌سزایی بر کاهش فشار خون دارد همسو می‌باشد. به این معنا که TNG در مقایسه با لابتالول یک داروی ایده‌آل و مؤثر در کاهش فشار خون بیماران مورد مطالعه بوده است. البته دیگر مطالعه صورت‌گرفته در این زمینه تاحدودی نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. در مطالعه ارتگا و همکاران دو

سکته مغزی شایع‌ترین بیماری مغز و اعصاب در بزرگسالان است. خونریزی اولیه مغز که به دلیل فشار خون بالا رخ می‌دهد، وخیم‌ترین نوع سکته مغزی می‌باشد و شایع‌ترین علت خونریزی‌های درون جمجمه را شامل می‌شود [۱۱، ۱۲]. کنترل قابل قبول فشار خون اهمیت به‌سزایی در جلوگیری از بروز خونریزی‌های بعدی دارد و احتمال خونریزی‌های مداوم پس از نخستین خونریزی مغزی در افرادی که درمان‌های پایین‌آورنده فشار خون بالا را به مدت کمتر از سه ماه انجام داده‌اند، بسیار بیشتر از افرادی است که درمان‌های طولانی‌مدت‌تر داشته‌اند [۱۳، ۱۴].

در مطالعه حاضر به مقایسه اثر تزریق لابتالول به صورت متناوب و انفوزیون TNG در کنترل فشار خون افزایش‌یافته شریانی در بیماران با خونریزی داخل مغزی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام ارومیه پرداخته شد. در این مطالعه تفاوت آماری بین جنس و سن بیماران وجود نداشت و فشار خون بیشترین میزان را در ارتباط با بیماری زمینه‌ای افراد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دچار خونریزی مغزی به خود اختصاص داد؛ بنابراین مهار دقیق فشار خون بالا برای جلوگیری از خونریزی مغزی بسیار مهم می‌باشد.

شایع‌ترین علائم بیماری در هر دو گروه مورد مطالعه عبارت بود از اختلال تعادل، تکلم و کاهش هوشیاری و یافته‌های سی‌تی اسکن مغزی بیماران شامل: خونریزی داخل مغزی، خونریزی داخل بطنی و خونریزی ساب آراکتوئید بود؛ به طوری که تفاوت معناداری در دو گروه تحت درمان از نظر یافته‌های سی‌تی اسکن وجود نداشت. همچنین به لحاظ محل درگیری تمپوروپریتال، مخچه و فرونتال، تالاموس بیشترین محل درگیری‌ها بود.

بر مبنای نتایج بین سطح GCC و داروی مصرفی، تغییرپذیری فشار خون و میزان هماتوم در زمان تشخیص و ۲۴ ساعت پس از درمان و نیز نمره APACHE II و ICH تفاوت معناداری بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید. باید توجه داشت که اندازه خونریزی در سی‌تی اسکن می‌تواند پیش‌گویی‌کننده علائم بیماری باشد؛ به طوری که خونریزی بیش از ۲ سانتی‌متر موجب افزایش فشار داخل جمجمه‌ای شده و مقدار بیش از ۴ سانتی‌متر آن می‌تواند باعث مرگ بیمار گردد [۳، ۴]. بر مبنای یافته‌های سی‌تی اسکن، بیماران مورد مطالعه در زمان تشخیص دچار هماتوم وسیع‌تری بودند که با مصرف داروی لابتالول و TNG میزان هماتوم ۲۴ ساعت بعد در هر دو گروه لابتالول و TNG کاهش پیدا کرد؛ اما این کاهش تفاوت معناداری را بین دو گروه تحت درمان نشان نداد.

در این راستا در مطالعه سانتالوسیا که به بررسی درمان خونریزی داخل پارانشیم مغزی پرداخته شد، اندازه هماتوم به‌عنوان یکی از مهم‌ترین پیش‌بینی‌کننده‌های مرگ در ۳۰ روز اول و گسترش آن به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده زوال عصبی در نظر

روتین برای بیماران استفاده نمی‌شد، مجری طرح می‌بایست خود داروهای فوق را تهیه می‌نمود. امید است نتایج این مطالعه و سیاست‌های درمانی باعث رفع این محدودیت‌ها بشوند.

همان‌گونه که قبلاً بیان شد، این مطالعه اولین نمونه‌ای می‌باشد که به مقایسه تأثیر دو داروی لابتالول و TNG پرداخته است. از سوی دیگر به دلیل برخی از محدودیت‌های مطالعه از جمله عوامل مخدوش‌گر (قراردادن داروهای خوراکی ضد فشار خون و نداشتن شرایط ورود به مطالعه)، تعداد نمونه‌های انتخاب‌شده در مقایسه با مطالعات بررسی‌شده در این زمینه کمتر می‌باشد. این درحالی است که حجم بالای بیماران مورد مطالعه می‌تواند در به‌دست‌آوردن نتایج مطلوب تأثیر داشته باشد. در این ارتباط، انجام مطالعات آتی با تعداد نمونه‌های بیشتر، مطالعه‌ای جدید مبنی بر مقایسه اثر انفوزیون لابتالول و انفوزیون TNG و کنترل فشار خون و پیگیری زمان رسیدن به فشار هدف با توجه به نوع خونریزی و شدت آن توصیه می‌گردد.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که انفوزیون TNG و تزریق لابتالول به‌صورت متناوب (البته با مختصر تفاوت) هر دو در کاهش فشار خون مؤثر هستند و با کنترل فشار خون در بیماران با خونریزی داخل مغزی، میزان هماتوم ۲۴ ساعت پس از درمان قابل کنترل می‌باشد که این امر از زوال عصبی جلوگیری نموده و پیامد خوبی را برای این بیماران پیش‌بینی می‌نماید. علاوه‌براین، رعایت دقیق پروتکل درمانی منجر به پاسخ سریع به درمان، کاهش میزان دوز مصرفی و کاهش میزان هماتوم خواهد گردید.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، کمیته اخلاق دانشگاه و کارکنان پرستاری محترم بخش‌های اورژانس، مراقبت‌های ویژه عمومی و داخلی اعصاب بیمارستان امام ارومیه جهت همکاری در راستای انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد. شایان ذکر می‌باشد که در مطالعه حاضر هیچ‌گونه تعارض منافی گزارشی نگردیده است.

داروی نیکاردیپین و لابتالول به یک اندازه برای کنترل فشار خون در بیماران مبتلا به خونریزی داخل مغزی و خونریزی زیر عنکبوتیه مؤثر بودند [۹] که این مهم با نتایج مطالعه حاضر مبنی بر اینکه TNG در مقایسه با لابتالول در کاهش فشار خون مؤثر بوده است مغایرت دارد.

وولوزین و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند که تفاوتی در تنوع فشار متوسط شریانی (MAP: Mean Arterial Pressure) در دو گروه نیکاردیپین و لابتالول وجود ندارد و نیکاردیپین موجب پاسخ سریع به درمان و شکست درمان کمتر می‌شود [۱۰] که این امر به لحاظ تأثیر TNG در مقایسه با لابتالول با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد.

علاوه‌براین، در مطالعه انجام‌شده توسط ساکو و همکاران در سال ۲۰۰۴ درمان ICH در درجه اول حمایتی قرار داشت [۴]. این پژوهشگران گزارش نمودند که کنترل فشار خون در این بیماران بسیار مفید می‌باشد که علاوه بر کنترل میزان هماتوم، کنترل فشارخون نیز لازم است تا پیامد بیماران ترخیص یافته بهبود پیدا کند، همسو می‌باشد. با وجود اینکه پیگیری بیماران مورد مطالعه در طولانی‌مدت از اهداف مطالعه حاضر نبود، اما با این حال می‌توان چنین برآورد کرد که با کنترل میزان هماتوم و فشار خون بالا، پیامد خوبی در انتظار بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه خواهد بود.

لازم به ذکر می‌باشد که در این مطالعه به دلیل متغیربودن مداوم فشار خون و دریافت دارو در ساعات متفاوت، زمان رسیدن به فشار خون هدف به‌طور دقیق ثبت نشده است و این یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات قبلی انجام‌شده می‌باشد؛ بنابراین ثبت دقیق پرونده بالینی بیماران توسط پرستاران مستقر در بخش مراقبت‌های ویژه می‌تواند در معرفی بهترین داروی تنظیم‌کننده فشار خون در بیماران ICH مؤثر باشد. از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر حجم نمونه پایین به دلیل محدودیت منابع مالی مطالعه بود؛ زیرا این مطالعه در راستای پایان‌نامه پزشکی عمومی انجام شده است و با توجه به قیمت نسبتاً بالای داروی مورد استفاده و اینکه تعداد آمپول‌های مورد نظر بالاتر از کمک دریافتی از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه بود و نیز از آنجایی که این آمپول‌ها به‌صورت

## REFERENCES

- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. PMID: 26022637 DOI: 10.1161/STR.000000000000069
- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Craniocerebral trauma. In: Ropper AH, editor. Adams and Victor's principle of neurology. 10<sup>th</sup> ed. New York:McGraw-Hill; 2005.
- Santalucia P. Intracerebral hemorrhage: medical treatment. *Neurol Sci*. 2008;29(2):S271-3. PMID: 18690516 DOI: 10.1007/s10072-008-0961-y
- Sacco S, Marini C, Carolei A. Medical treatment of intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci*. 2004;25(Suppl 1):S6-9. PMID: 15045610 DOI: 10.1007/s10072-004-0206-7
- Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(7):804-10. PMID: 11435792 DOI: 10.1097/00004647-200107000-00005
- Yazbeck MF, Rincon F, Mayer SA. Intracerebral hemorrhage. The neuro ICU book. New York:McGraw Hill; 2012. P. 35-51.
- Liu-Deryck X, Janisse J, Coplin WM, Parker D Jr, Norris G Rhoney DH. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. *Neurocrit Care*. 2008;9(2):167-76. PMID: 18250979 DOI: 10.1007/s12028-008-9057-z
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt

- C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;**368**(25):2355-65. [PMID: 23713578](#) [DOI: 10.1056/NEJMoa1214609](#)
9. Ortega-Gutierrez S, Thomas J, Reccius A, Agarwal S, Lantigua H, Li M, et al. Effectiveness and safety of nicardipine and labetalol infusion for blood pressure management in patients with intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;**18**(1):13-9. [PMID: 23055089](#) [DOI: 10.1007/s12028-012-9782-1](#)
  10. Woloszyn AV, McAllen KJ, Figueroa BE, DeShane RS, Barletta JF. Retrospective evaluation of nicardipine versus labetalol for blood pressure control in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;**16**(3):376-80. [PMID: 22528277](#) [DOI: 10.1007/s12028-012-9700-6](#)
  11. Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular disease. In: Victor M, Ropper AH, editors. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 821-924.
  12. Iniesta JA, Corral J, González-Conejero R, Piqueras C, Vicente V. Polymorphisms of platelet adhesive receptors: do they play a role in primary ICH. *Cerebrovasc Dis*. 2003;**15**(1-2):51-5. [PMID: 12499711](#) [DOI: 10.1159/000067126](#)
  13. Jørgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, Raaschou HO, Kampmann JP, Olsen TS. Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovascular Dis*. 2002;**13**(3):204-9. [PMID: 11914539](#) [DOI: 10.1159/000047777](#)
  14. Bae HG, Jeong DS, Doh JW, Lee KS, Yun IG, Byun BJ. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive ICH. *Cerebrovascular Dis*. 1999;**9**(2):102-8. [DOI: 10.1159/000015906](#)
  15. Donahoe M. Very high systemic arterial blood pressure. In: Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP, editors. *Text book of critical care*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier; 2017. P. 19-23.