

Originalni rad

**DA LI TERAPIJA BETA-BLOKATORIMA
UTIČE NA PROMENE ARTERIJSKOG
KRVNOG PRITISKA U TOKU
IZVOĐENJA SPINALNE ANESTEZIJE?
(Beta-blokatori i regionalna anestezija)**

Vera Gazdić¹, Aleksandra Đorđević², Darko Golić¹,
Milana Stanić¹, Dejan Nikić¹

¹Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje, Univerzitetski klinički centar Republike srpske, UKC Banjaluka

²Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, Univerzitetski klinički centar Republike srpske, UKC Banjaluka

Sažetak

Uvod: Spinalna anestezija je jedna od najstarijih, najkorisnijih i do danas najčešće primenjivanih tehnika regionalne anestezije. Ubrizgavanjem lokalnog anestetika u subarahnoidalni prostor nastaje tranzitorni prekid sprovođenja nervnih impulsa u spinalnim nervnim korenovima i paraliza autonomnih, senzitivnih i motornih nervnih završetaka. Blokada simpatikusa, uzrokovana spinalnom anestezijom, dovodi do hemodinamskih promena. Hipotenzija i bradikardija su najčešći kardiovaskularni efekti viđeni kod simpatičke denervacije. **Cilj rada:** Cilj rada je bio da se utvrdi kakav uticaj hronična terapija beta-blokatorima ima na promene arterijskog krvnog pritiska tokom spinalne anestezije, s obzirom na to da su im efekti slični, te da se sagleda značaj hemodinamskog monitoringa (merjenja arterijskog krvnog pritiska) pri izvođenju spinalne anestezije kod ove grupe pacijenata. **Materijal i metode:** Nakon odobrenja od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Banjaluka, sprovedena je prospektivna, case-control studija, koja je trajala od 01.06.2013. do 31.05.2016. godine na hirurškim klinikama ove ustanove. U studiju je uključeno 70 bolesnika podeljenih u dve grupe, starosne dobi od 35–65 godina. Grupu N1, radnu grupu, sačinjavalo je 35 pacijenata koji su zbog esencijalne hipertenzije upotrebljavali beta-blokator metoprolol u hroničnoj terapiji. Druga grupa je bila kontrolna grupa (N2) i nju je činilo 35 pacijenata iste dobne granice, ASA I statusa. Pacijenti su bili podvrgnuti spinalnoj anesteziji za „beskrvne“ operacije preponske kile, tumora mokraćne bešike, operacije prostate, uretre i donjih ekstremiteta. U rad nisu bile uključene trudnice, te pacijenti sa dijabetesom, bu-

Autor za korespondenciju: Vera Gazdić, Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje, Univerzitetski klinički centar Republike srpske, UBKC, Zdrave Korde br. 1, 78000 Banjaluka, Republika Srpska, Telefon: 00387 51 343293, E-mail: gazdic.vera@yahoo.com

Original article

**DOES THERAPY WITH BETA-BLOCKERS
AFFECT CHANGES IN BLOOD
PRESSURE DURING THE PERFORMAN-
CE OF SPINAL ANESTHESIA?
(Beta-blockers and regional anesthesia)**

Vera Gazdić¹, Aleksandra Đorđević², Darko Golić¹,
Milana Stanić¹, Dejan Nikić¹

¹Clinic for Anaesthesiology and Intensive Care, University Clinical Centre of The Republic of Srpska

²Institute for laboratoric diagnostics, University Clinical Centre of The Republic of Srpska

Summary

Introduction: Spinal anesthesia is one of the oldest, most useful and most commonly used techniques of regional anesthesia. The injection of local anesthetics into the subarachnoidal space creates a transient interruption of nerve impulses in the spinal nerve roots and paralysis of autonomic, sensitive and motor nerve endings. Sympathic blockade caused by spinal anesthesia leads to haemodynamic changes. Hypotension and bradycardia are the most common cardiovascular effects seen in sympathetic denervation. **The goal of the work:** Determine the effects of chronic therapy with beta-blockers on changes in arterial blood pressure during spinal anesthesia, since their effects are similar, and see the importance of hemodynamic monitoring (measurement of arterial pressure) in performing spinal anesthesia in this group of patients. **Material and methods:** After the approval by the Ethics Board of the University Clinical Center Banja Luka, a prospective, case-control study was conducted, which lasted from 01.06.2013. until 31.05.2016. at the surgical clinics of this institution. The study included 70 patients divided into two groups, aged 35–65 years. Group N1, a working group, consisted of 35 patients who, due to essential hypertension, used a beta-blocker, metoprolol, in chronic therapy. The second group was the control group, N2, and it consisted of 35 patients of the same age, ASA I status. Patients were subjected to spinal anesthesia for “bloodless” inguinal hernia repair, bladder tumor operation, prostatic surgery, the urethra and lower extremities operations. Pregnant women, as well as patients with diabetes, renal, hepatic and heart diseases were not included in the work. **Results:** The results show that a

Corresponding author: Vera Gazdić, Clinic for Anaesthesiology and Intensive Care, University Clinical Centre of The Republic of Srpska, Zdrave Korde br. 1, 78000 Banjaluka, Republic of Srpska Telephone: +00387 51 343293, E-mail: gazdic.vera@yahoo.com

brežnim, jetrenim i srčanim oboljenjima. **Rezultati:** Rezultati su pokazali da je u grupi pacijenata koja je pod terapijom beta-blokatorima pad arterijskog krvnog pritiska (sistolnog, dijastolnog i srednjeg) nakon izvođenja spinalne anestezije značajno veći. U kontrolnoj grupi je sistolni pritisak padao za oko 11% posle izvođenja spinalne anestezije, dok je pad u radnoj grupi bio za 20%. Dijastolni pritisak posle izvođenja spinalne anestezije u kontrolnoj grupi je pao za 11,33%, što je predstavljalo statistički značajan pad. U radnoj grupi taj pad (od DP1 do DP2) iznosio je 20,4%. Srednji arterijski pritisak posle spinalne anestezije je u kontrolnoj grupi padao za 4%, dok smo u radnoj grupi beležili pad MAP1–MAP2 od 20%. **Zaključak:** Pacijenti na perioperativnoj terapiji beta-blokatorima, podvrgnuti spinalnoj anesteziji, hemodinamski su nestabilniji i zahtevaju efikasniji hemodinamski monitoring i intenzivan perioperativni nadzor.

Ključne reči: Spinalna anestezija; beta-blokatori; arterijski krvni pritisak

Uvod

Iako su kliničke studije pokazale da primena regionalne anestezije ima povoljne efekte i smanjuje učestalost srčanih i respiratornih komplikacija, blokada simpatičkog nervnog sistema uzrokovana spinalnom anestezijom, kao najstarijom vrstom regionalne anestezije, dovodi do hemodinamskih promena¹. Visina širenja lokalnog anestetika u subarahnoidalnom prostoru određuje proširenost simpatičke blokade, koja će odrediti veličinu promene kardiovaskularnih parametara. Međutim, ova povezanost ne može da se predvidi. Hipotenzija i bradikardija su najčešći kardiovaskularni efekti viđeni kod simpatičke denervacije². Simpatektomija uzrokuje arterijsku i vensku dilataciju putem dva mehanizma: direktnom inhibicijom simpatičkog tonusa krvnih sudova i inhibicijom lučenja kateholamina, usled prekida simpatičke inervacije nadbubrežne žlezde³.

Arterijska i venodilatacija se dešavaju u spinalnoj anesteziji i zajedno dovode do hipotenzije. Sistemska vaskularna rezistencija opada za oko 15–18%, tako da srednji arterijski pritisak pada za 15–18%. Kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, sistemska vaskularna rezistencija može da padne za 33% nakon spinalne anestezije⁴. Nakon spinalne anestezije, venodilatacija će biti maksimalna, u zavisnosti od položaja vena u odnosu na srce. Ako je nivo položaja vena ispod

desnog atrija, gravitacija će uzrokovati nakupljanje krvi na periferiji, a ako je nivo položaja vena iznad srca, krv se iz venskog sistema usmerava ka srcu. Korišćenjem ovog mehanizma, promenom položaja bolesnika tokom spinalne anestezije, utiče se na srčani minutni volumen⁵.

Hipotenzija se javlja kod oko 33% bolesnika kod kojih je primenjena spinalna anestezija⁶. Faktori rizika povezani sa nastankom hipotenzije uključuju hipovolemiju, preoperativnu hipertenziju, visok nivo senzornog bloka, starost preko 40 godina, gojaznost, kombinovanje spinalne i opšte anestezije i dodavanje fenilefrina lokalnom anestetiku^{6–8}. Hronična upotreba alkohola, hipotenzija u prošlosti, visok nivo senzorne blokade, hitne hirurške operacije, sve to dovodi do povećanja verovatnoće pojave hipotenzije posle spinalne anestezije⁹.

Key words: spinal anesthesia; beta-blockers; arterial blood pressure

Već nekoliko decenija beta-adrenergički blokatori (antagonisti adrenergičkih β -receptora) igraju važnu ulogu, pre svega u kardiovaskularnoj medicini, a delom i u drugim oblastima farmakoterapije. Otkada je Ahlquist (1948. godine) pretpostavio da postoje dva tipa adrenergičkih receptora u organizmu, i nazvao ih alfa i beta, prošlo je 16 godina do uvođenja propranolola u lečenje hipertenzije, jer su prvenci iz ove grupe lekova bili neprihvatljivo toksični¹⁰. Tada je zapravo počeo uspešan pohod beta-blokatora, kojem još uvek prisustvujemo i u kojem učestvujemo. Važna epizoda u tom pohodu je i dodela Nobelove nagrade za medicinu Blacku, pronalazaču propranolola, 1988. godine¹⁰.

Zbog široke kliničke primene i poznatih farmakoloških efekata, primena beta-blokatora u anesteziji ostaje veliki izazov za anesteziologe, jer njihova dejstva često interferiraju kako sa opštom tako i sa regionalnom anestezijom. Poznato je da hronična upotreba beta-blokatora dovodi do samoregulacije, odnosno do povećanja broja beta-receptora na ciljnom organu. Nagli prekid terapije beta-blokatorima, u tom slučaju, rezultira aktivacijom mnogo većeg broja receptora nego što je uobičajeno, a to može da uzrokuje nastup ishemije i infarkta miokarda. Komplikacije naglog prekida uzimanja su prisutne čak i kod naglog prekida terapije ultrakratkodelujućeg beta-blokatora esmolola, i to samo nakon 48 h od njegove primene. Zbog toga, terapija beta-blokatorima treba da se nastavi tokom celog perioperativnog perioda. Ako je zbog određenih razloga neophodan prekid terapije beta-blokatorima, potrebno je da se to učini postepenim smanjivanjem doze kroz nekoliko nedelja.

Cilj rada

Cilj rada je bio da se utvrdi uticaj hronične terapije beta-blokatorima na vrednosti arterijskog krvnog pritiska tokom spinalne anestezije.

Materijal i metode

Istraživanje je imalo karakter prospektivne, case-control studije, sprovedene nakon odobrenja od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Banjaluka, na hirurškim klinikama ove ustanove, u periodu od 01.06.2013. do 31.05.2016. godine. Studijom je obuhvaćeno 70 pacijenata kod kojih je primenjena spinalna anestezija za operacije ingvinalne hernije, tumora na mokraćnoj bešici, benigne hiperplazije prostate i operacija na donjim ekstremitetima (fractura cruris, fractura colli femoris, ECA cruris, rekonstrukcija ligamenata kolena, hallux valgus). Pacijenti su podeljeni u dve grupe od po 35 pacijenata. Radnu grupu (N1) činili su pacijenti ASA II statusa, koji su uzimali beta-blokatore (metoprolol) u hroničnoj terapiji zbog esencijalne hipertenzije duže od 6 meseci (prosek 10,5 meseci), u dozi od 100 mg dnevno. Na dan operacije, ujutro, pacijenti su uzimali svoju redovnu terapiju (100 mg metoprolola). U kontrolnoj grupi (N2) bili su pacijenti ASA I statusa, zdravi

pacijenti koji nisu uzimali antihipertenzivnu terapiju. Dobna granica je bila od 35–65 godina. Hipotenzija je definisana kao pad arterijskog sistolnog pritiska $\geq 30\%$, koji je lečen primenom vazopresorne terapije (etil-efrin). Teška bradikardija je definisana kao pad srčane frekvencije $\leq 50/\text{min}$. Lečena je intravenskom primenom atropina.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: izvršene operacije ingvinalne hernije, urološke operacije ili operacije na donjim ekstremitetima, esencijalna hipertenzija i ASA II skor. Pacijenti su bili normalnog indeksa telesne mase (BMI) od 18–30, starosne dobi od 35–65 godina, kod kojih je arterijski krvni pritisak, meren u anesteziološkoj ambulanti, bio niži od 160/90 mmHg.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: apsolutno kontraindiciran spinalni blok, nepristajanje pacijenta na izvođenje spinalne anestezije, bubrežna i srčana insuficijencija, aritmijem, kao npr. atrijalna fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, AV blokovi, blok leve grane Hisovog snopa, diabetes mellitus, gubitak krvi tokom operacije veći od 250 ml, trudnoća, starost ispod 35 godina i preko 65 godina, preoperativni prekid terapije beta-blokatorima, indeks telesne mase viši od 30 i niži od 18 i krvni pritisak, meren u anesteziološkoj ambulanti, viši od 160/90 mmHg.

Na bazi podataka iz pilot studije koju smo sproveli na dve grupe od po 10 pacijenata, utvrđeno je da razlika proseka između arterijskog sistolnog pritiska između grupa aproksimativno iznosi 10 mmHg, a da je standardna devijacija sistolnog pritiska bila 15 mmHg. Unošenjem tih podataka u formulu za ocenu veličine uzorka za upoređivanje proseka po grupama, dobili smo potrebnu veličinu uzorka od 35 pacijenata po grupi, za test jačine 0,80 i nivo značajnost od $p = 0,05$.

Ovim radom je ukupno obuhvaćeno 70 pacijenata, podeljenih u dve grupe: radnu i kontrolnu. Radnu grupu su činili pacijenti koji su uzimali beta-blokatore (metoprolol) i njih je N1 = 35, dok su kontrolnu grupu činili pacijenti koji nisu uzimali beta-blokatore i njih je N2 = 35.

Svi pacijenti su preoperativno podvrgnuti anesteziološkoj proceni i pripremi, koje su uključivale: popunjavanje anesteziološkog upitnika, pregled laboratorijskog ispitivanja (kompletna krvna slika, šećer u krvi, biohemijske vrednost krvi: urea, kreatinin, jonogram, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, ukupni bilirubin, ko-

njugovani bilirubin, albumin), pregled rendgenograma grudnog koša, elektrokardiografski zapis (12 kanalni, standardni), te pregled internističkog nalaza. Mereni su: krvni pritisak (TA), srčana frekvencija, telesna težina i visina. Pacijenti sa krvnim pritiskom višim od 160/90 mmHg nisu uključeni u studiju. Svim pacijentima je urađena preanestetička vizita, na kojoj im je detaljno objašnjen predstojeći anesteziološki postupak, i od njih se tražilo da daju pismeni pristanak za anesteziološki tretman.

Po plasiranju periferne venske kanile kod svih pacijenata (u obe grupe), vršena je prehidracija sa 500 ml 0,9% NaCl u bolusu kroz 15 minuta. Pacijenti obe grupe su premedicirani na operacionom stolu sa 1–3 mg midazolama i.v. i 50 mcg fentanila i.v.

U ovoj studiji je primenjena spinalna anestezija koja je izvedena na nivoima L3-L4 i L4-L5, kod bolesnika postavljenih u sedeći položaj, medijalnim pristupom. Odmah po primeni lokalnog anestetika, pacijenti su postavljeni u ležeći položaj. Pacijenti nisu pomerani 15 minuta u fazi fiksacije anestetika. Za spinalni blok se upotrebljavao lokalni anestetik 0,5% bupivakain-hidroklorid, izobarni, u dozi od 3 ml, odnosno 15 mg, što je obezbeđivalo anesteziju potrebnu za predviđeni operativni zahvat. Korišćene su spinalne igle – Quincke 25-27 G.

Tokom operacije, pacijenti su primali kiseonik putem kiseonične maske sa protokom od 5 L/min. Intraoperativno, za nadoknadu volumena, korišćena je infuzija rastvora 0,9% NaCl, u dozi od 15 ml/kg/h. Postoperativno, pacijenti su smešteni u sobu za postanesteziološki nadzor, gde se tokom prvog sata pratilo: stanje svesti, respiratorni status – broj i kvalitet respiracija, SaO₂, puls, krvni pritisak na 10 minuta, pojava mučnine i povraćanja; merila se diureza, a u slučaju intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, pacijenti su upućivani u Jedi-

nicu intezivnog lečenja. Nakon urednog postoperativnog nalaza na vitalnim funkcijama, pacijenti su otpušteni na matično odeljenje. Pad arterijskog pritiska od 30%, u odnosu na merenje 15 minuta pre davanja spinalne anestezije (početna vrednost), smatrao se značajnim i indikovao je primenu vazopresora, etil-efrin i.v. u dozi od 5–10 mg. Kod usporenja pulsa ispod 50/min, primenjivan je atropin-sulfat, u dozi od 0,5 mg i.v. Elektrokardiogram (ritam, frekvencija) praćen je kontinuirano, II odvod, preko aparata za monitoring.

Statistička analiza

Osnovni deskriptivni statistički podaci u ovom radu su predstavljeni ukupnim brojem (N), procentom od ukupnog broja (% od N), aritmetičkom sredinom (AS), standardnom devijacijom (SD), medijanom (Md), minimalnom (min.) i maksimalnom (max.) vrednošću. Statistička značajnost razlika između i u okviru grupa, zbog narušavanja pretpostavki o normalnoj raspodeli koju je pokazao Shapiro-Wilk test, analizirana je neparametarskim tehnikama: HI-kvadrat testom nezavisnosti, Mann-Whitney testom, Wilkokson testom ranga, Kruskal-Wolisovim testom i Fredmanovim testom. Pri analizi podataka, statistički značajnim vrednostima su smatrane vrednosti $p < 0,05$. Obrada i analiza podataka je urađena pomoću statističkog paketa za obradu podataka SPSS verzija 22.0.

Rezultati

1.1. U pogledu demografskih podataka između grupa nema značajne razlike (Tabela 1)

Tabela 1: Demografski podaci prikazani kao srednje vrednosti (standardna devijacija), broj (%)

Parametar	Radna grupa (N1) N1 = 35	Kontrolna grupa (N2) N2 = 35	p
Starost (godine)	54,6 (5,7)	50,2 (8,6)	0,053
Pol (muški/ženski)	23 (67,5%) / 12 (34,3%)	26 (74,3%) / 9 (25,7%)	0,434

1.2. U pogledu tipa i dužine trajanja operacija -4,763, $p = 0,000$; $p < 0,05$). I kod radne grupe postoji značajne razlike (Tabela 2) postoji statistički značajno smanjenje sistolnog pritiska

Tabela 2: Podaci vezani za karakteristike operativnih zahvata – podaci su prikazani kao srednje vrednosti (standardna devijacija)

Parametar	Radna grupa (N1) N = 35	Kontrolna grupa (N2) N = 35	p (t_1/t_2)
Operacije na donjim ekstremitetima – broj (%)	16 (45,7%)	22 (62,9%)	
Srednja vrednost trajanja operacija donjih ekstremitetima: (min)	$t_1 = 107,81$	$t_2 = 93,40$	$p = 0,173$
Hernioplastika – broj (%)	16 (45,7 %)	11 (31,4%)	
Srednja vrednost trajanja operacija hernioplastike (min)	$t_1 = 81,56$	$t_2 = 68,18$	$p = 0,377$
Urološke procedure – broj (%)	3 (8,6%)	2 (5,7%)	
Trajanje uroloških operacije (min)	$t_1 = 65,00$	$t_2 = 52,50$	$p = 0,197$

1.3. Sistolni pritisak (SP)

Tabela 3: Osnovni statistički podaci za SP1, SP2, SP3, SP4, SP5 – rezultati su prikazani kao srednja vrednost (standardna devijacija)

Sistolni krvni pritisak Aritmetička sredina – AS (Standardna devijacija – SD)	Radna grupa(N1) (n = 35)	Kontrolna grupa(N2) (n = 35)	p (N1-N2)
SP1 (mmHg)	151,42 (13,750)	145,57 (11,68)	$p = 0,097$
SP2 mmHg)	121,28 (16,598)	130,57 (14,182)	$p = 0,014$
SP3 (mmHg)	122,00 (16,547)	127,42 (16,331)	$p = 0,115$
SP4 (mmHg)	133,00 (16,278)	131,85 (14,042)	$p = 0,938$
SP5 (mmHg)	134,00 (13,161)	130,28 (14,849)	$p = 0,278$

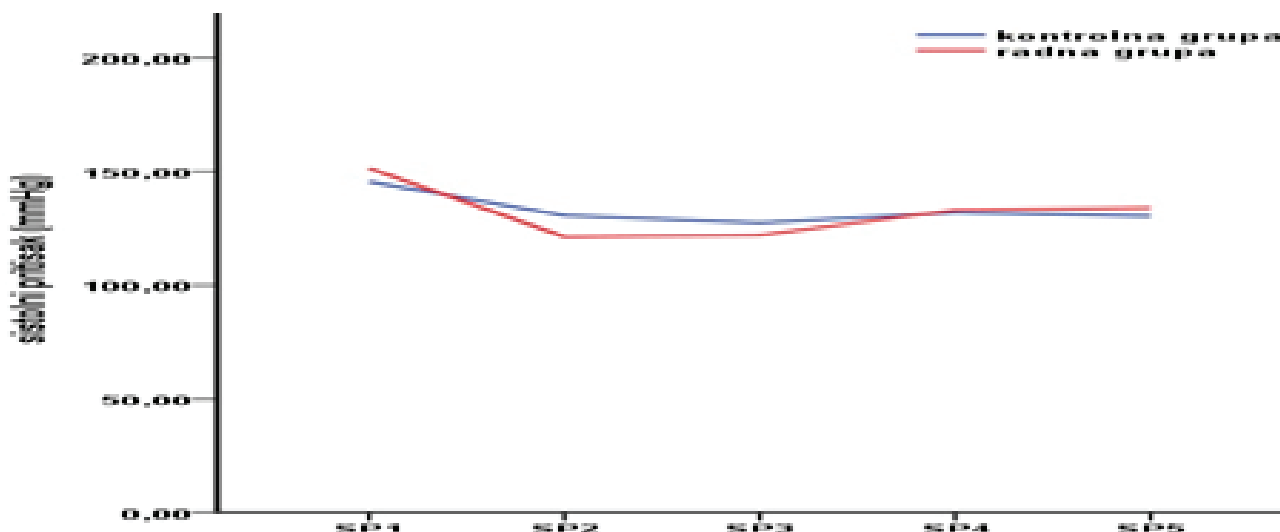
SP1 – sistolni pritisak 15 minuta pre izvođenja spinalne anestezije, SP2 – 15 minuta, SP3 – 30 minuta, SP4 – 60 minuta i SP5 – 120 minuta posle izvođenja spinalne anestezije

Za poređenje rezultata unutar grupa, poslužili smo se Wilcoxonovim testom ranga. On je kod kontrolne grupe otkrio statistički značajno smanjenje sistolnog pritiska između SP1 i SP2 ($Z = -5,031$, $p = 0,000$; $p < 0,05$). Mann-Whitney test, koji smo koristili za poređenje rezultata između grupa, otkrio je statistički

značajnu razliku između kontrolne i radne grupe kad je u pitanju pad sistolnog pritiska $\Delta SP1-2$ ($Z = -3,268$, $p = 0,001$; $p < 0,05$), tj. pad sistolnog arterijskog pritiska nakon izvođenja spinalne anestezije je izraženiji i statistički značajan kod pacijenata na hroničnoj terapiji beta-blokatorima.

Za poređenje rezultata unutar grupa poslužili smo se Wilcoxonovim testom ranga. Kod kontrolne grupe je utvrđeno značajno smanjenje dijastolnog pritiska između DP1 i DP2 ($Z = -4,610$, $p = 0,000$; $p < 0,05$). I kod radne grupe postoji statistički značajno smanjenje dijastolnog pritiska između

Slika 1: Linijski dijagram srednjih vrednosti SP1, SP2, SP3, SP4, SP5



U kontrolnoj grupi SP je padao za oko 11% posle izvođenja spinalne anestezije, dok je pad u radnoj grupi bio za 20%. Statističkom analizom smo našli da je ta razlika u padu sistolnog pritiska posle izvođenja spinalne anestezije (od 9%) značajna. Odnosno, i u radnoj i u kontrolnoj grupi postoji statistički značajan pad SP1–SP2, ali je u radnoj grupi taj pad izraženiji.

DP1 i DP2 ($Z = -4,881$, $p = 0,000$; $p < 0,05$).

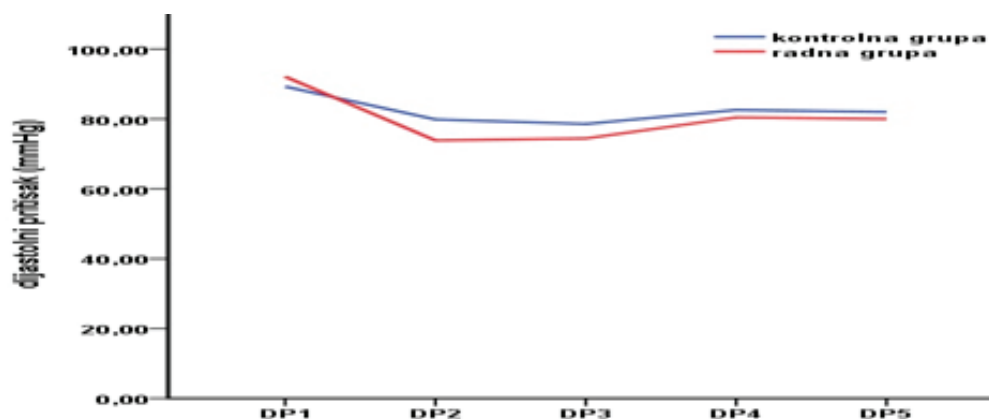
Mann-Whitney testom je utvrđena statistički značajna razlika između kontrolne i radne grupe kad je u pitanju pad dijastolnih pritisaka $\Delta DP1-2$ ($Z = -3,069$, $p = 0,002$; $p < 0,05$), tj. posle izvođenja spinalne anestezije dolazi do izraženijeg i statistički značajnog pada dijastolnog pritiska kod pacijenata na hroničnoj terapiji beta-blokatorima.

1.4. Dijastolni pritisak (DP)

Tabela 4: Osnovni statistički podaci za DP1, DP2, DP3, DP4, DP5 – rezultati su prikazani kao srednja vrednost (standardna devijacija)

Dijastolni krvni pritisak Aritmetička sredina – AS (Standardna devijacija –SD)	Radna grupa (N1) (n = 35)	Kontrolna grupa (N2) (n = 35)	p (N1-N2)
DP1 (mmHg)	92,14 (7,978)	89,28 (6,546)	p = 0,91
DP2 (mmHg)	73,85 (12,071)	79,85 (10,324)	p = 0,040
DP3 (mmHg)	74,42 (15,135)	78,57 (11,917)	p = 0,153
DP4 (mmHg)	80,42 (11,072)	82,57 (9,879)	p = 0,246
DP5 (mmHg)	80,00 (10,218)	82,00 (7,592)	p = 0,448

DP1 – 15 minuta pre izvođenja spinalne anestezije, DP2 – 15 minuta, DP3 – 30 minuta, DP4 – 60 minuta i DP5 – 120 minuta nakon izvođenja spinalne anestezije

Slika 2: Linijski dijagram srednjih vrednosti DP1, DP2, DP3, DP4, DP5

Dijastolni pritisak posle spinalne anestezije je bio niži u kontrolnoj grupi za 11,33%, što predstavlja statistički značajan pad. U radnoj grupi je taj pad (od DP1 do DP2) iznosio 20,4 %. Razlika u padu dijastolnog pritiska između grupa je statistički značajna.

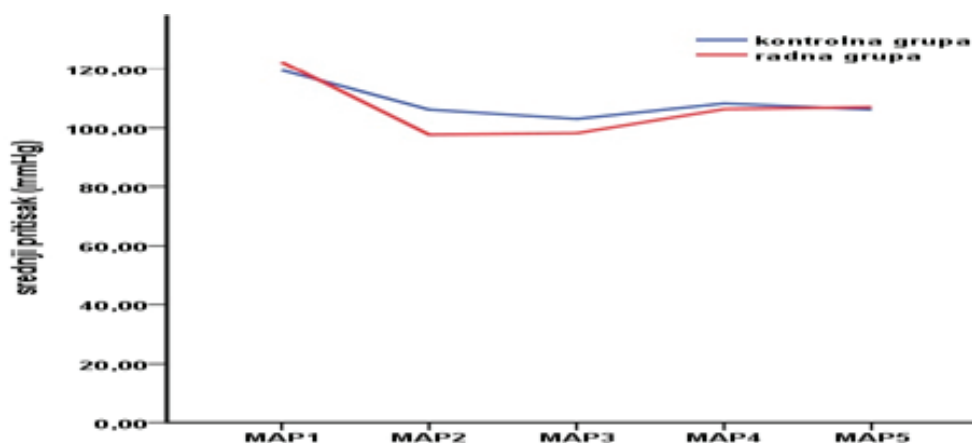
1.5. Srednji arterijski pritisak (MAP)

Za poređenje rezultata unutar grupa smo se poslužili Wilcoxonovim testom ranga srednjih pritisaka. Utvrđeno je statistički značajno smanjenje srednjeg arterijskog pritiska kod kontrolne grupe, između MAP1 i MAP2 ($Z = -4,815$, $p = 0,000$; $p < 0,05$). I kod radne grupe postoji statistički značajno smanjenje srednjeg pritiska između MAP1 i MAP2 ($Z = -5,090$, $p = 0,000$; $p < 0,05$).

Tabela 5: Osnovni statistički podaci za MAP1, MAP2, MAP3, MAP4, MAP5 – rezultati su prikazani kao srednja vrednost (standardna devijacija)

Dijastolni krvni pritisak Aritmetička sredina – AS (Standardna devijacija –SD)	Radna grupa (N1) (n = 35)	Kontrolna grupa (N2) (n = 35)	p (N1-N2)
MP1 (mmHg)	121,78 (9,768)	117,42 (8,235)	p = 0,060
MP2 (mmHg)	97,57 (13,524)	105,21 (11,300)	p = 0,013
MP3 (mmHg)	98,21 (15,165)	103,00 (13,569)	p = 0,117
MP4 (mmHg)	106,28 (13,052)	108,21 (11,672)	p = 0,370
MP5 (mmHg)	107,00 (10,250)	106,14 (9,477)	p = 0,629

MAP1 – 15 minuta pre izvođenja spinalne anestezije, MAP2 – 15 minuta nakon izvođenja spinalne anestezije, MAP3 – 30 minuta nakon izvođenja spinalne anestezije, MAP4 – 60 minuta nakon izvođenja spinalne anestezije i MAP5 – 120 minuta nakon izvođenja spinalne anestezije

Slika 3: Linijski dijagram za srednje vrednosti MAP1, MAP2, MAP3, MAP4, MAP5

Mann-Whitney testom je utvrđena statistički značajna razlika između kontrolne i radne grupe kad je u pitanju pad srednjeg arterijskog pritiska $\Delta\text{MAP1-2}$ ($Z = 3,345$, $p = 0,001$; $p < 0,05$), tj. nakon izvođenja spinalne anestezije dolazi do većeg i statistički značajnog pada MAP kod pacijenata na hroničnoj terapiji beta-blokatorima.

Srednji pritisak posle spinalne anestezije je u kontrolnoj grupi padao za 4%, dok smo u radnoj grupi beležili pad MAP1–MAP2 od 20% i statističkom analizom smo našli da je razlika u tom padu statistički značajna.

Diskusija

Prošlo je skoro 120 godina od kada je August Carl Gustav Bier (1861–1949), nemački hirurg, ubrizgao kokain intratekalno za operacije na donjim ekstremitetima i tako postao otac intratekalne anestezije. Od tada se beleži popularizacija ove metode, da bi danas predstavljala anesteziološku tehniku kod jedne trećine hirurških procedura¹¹. Posle svega iznesenog, pitanje je kakva su hemodinamska dešavanja kod pacijenata koji u svojoj hroničnoj terapiji uzimaju beta-blokatore zbog esencijalne hipertenzije, a podvrgnuti su spinalnoj anesteziji? Pitanjem hemodinamskih zbivanja i neželjenih efekata nakon izvođenja spinalne anestezije su se bavili brojni autori, a sve sa ciljem da predvide i preveniraju njihov nastanak. Mi smo našu studiju dizajnirali tako da smo upoređivali prosečne vrednosti arterijskog krvnog pritiska u određenim vremenskim tačkama između dve demografski komplementarne grupe, a različite u terapijskom tretmanu, i ispitivali smo ima li odstupanja u njihovim vrednostima. Statistička analiza podataka je pokazala da postoji značajna razlika između te dve grupe pacijenata u inače patofiziološki očekivanom padu arterijskog krvnog pritiska posle izvođenja spinalne anestezije. Odnosno, i u radnoj i u kontrolnoj grupi postoji statistički značajan pad sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska, ali je kod pacijenata koji koriste beta-blokatore u hroničnoj terapiji taj pad izraženiji.

U studiji koja je ispitivala incidencu neželjenih efekata beta-blokade tokom traumatskih i ortopedskih operacija u spinalnoj anesteziji, grupa koja je jednokratno, preoperativno primala beta-blokatore je pokazala veći procenat hipertenzije po do-

lasku u operacionu salu, od 11%¹². Mi smo našli da je 22% pacijenata na hroničnoj terapiji beta-blokatorima imalo hipertenziju 15 minuta pre izvođenja spinalne anestezije. Preostali pacijenti su imali vrednost krvnog pritiska u normotenzivnom opsegu, tj. $< 150/90$ mmHg. U našem radu, vrednosti sistolnog krvnog pritiska u hipotenzivnom opsegu (niže od 120 mmHg), 15 minuta posle izvođenja spinalne anestezije, imalo je 31% pacijenata iz radne grupe. Vukelić i Rakarić su pokazali da je nastanak bradikardije ($\text{HR} < 60/\text{min}$) statistički značajno veći u grupi koja je primala beta-blokatore, za 24% ($p < 0,05$), sa upotrebom atropina za 27%, više nego u kontrolnoj grupi ($p < 0,05$). Oni su pokazali da nastanak aritmija ostvaruje statistički značajan porast u obe grupe (27%, $p < 0,05$), kao i nauzea od 29% ($p < 0,05$), i zaključili su da bi zbog ovih neželjenih efekata terapija beta-blokatorima trebalo da se obustavi pre spinalne anestezije¹².

U studiji sprovedenoj tokom 2012. godine, poređen je nastanak hipotenzije i bradikardije tokom spinalne anestezije kod 90 pacijenata na terapiji antagonistima kalcijumskih kanala, beta-blokatorima i u grupi pacijenata koja ne koristi pomenutu terapiju¹³. Ova studija je pokazala da nema značajne razlike u padu sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom spinalne anestezije kod pacijenata na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala i beta-blokatorima. Međutim, upotreba mefentermin sulfata za tretman hipotenzije kod pacijenata koji su primali blokatore kalcijumskih kanala je bila izraženija, dok je bradikardija prisutnija u grupi pacijenata na terapiji beta-blokatorima. Obrazac pada sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska je bio sličan između ove tri grupe. Štaviše, incidenca hipotenzije nije značajna kada se porede ove tri grupe. U kontrolnoj grupi je 50% pacijenata imalo pad arterijskog pritiska za više od 20%, dok je u grupi pacijenata koji su bili na terapiji beta-adrenergičkim antagonistima njih 53% imalo pad krvnog pritiska za više od 20%, a u grupi pacijenata koji su uzimali blokatore kalcijumskih kanala je takav pad imalo 66% pacijenata¹³.

Mi smo u našoj studiji našli da je u radnoj grupi (pacijenti koji uzimaju beta-blokatore) 57% pacijenata imalo pad krvnog pritiska 20% i više, dok je u kontrolnoj grupi 11% pacijenata imalo pad arterijskog sistolnog pritiska za 20% i više. U našoj studiji je samo jedan pacijent u kontrolnoj grupi primio

etil-efrin, a njih 34 ga nije primilo. U radnoj grupi, u kojoj pacijenti uzimaju beta-blokatore, 25 pacijenata nije primilo etil-efrin, a njih 10 jeste. Interesantno je da su svi pacijenti primili etil-efrin u intervalu od 15 do 30 minuta od davanja spinalne anestezije. Samo je 3 pacijenata iz kontrolne grupe primilo atropin, zbog usporenja frekvencije ≤ 50 /min, dok je atropin primilo 10 pacijenata iz radne grupe.

Dinesh S. i saradnici su u svojoj studiji imali za cilj da istraže faktore rizika koji mogu da ukažu na ranu pojavu hipotenzije kod spinalne anestezije¹⁴. Rad su sprovedeli na grupi od 1000 pacijenata. Oni su definisali hipotenziju kao pad arterijskog krvnog pritiska ispod 80% od bazalne (preanestezijske) vrednosti ili pad sistolnog pritiska na vrednost od 90 mmHg i niže nakon izvođenja bloka. Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska, merenog pre izvođenja spinalne anestezije u hipertenzivnoj grupi je bila 140,33 +/-14,99 mmHg, a u normotenzivnoj grupi 131,46 +/- 12,09 mmHg¹⁴. Vrednost preanestezijskog sistolnog pritiska u našem radu u radnoj grupi je iznosila 151,42 mmHg (prosečna vrednost 151,42 mmHg, SD 13,750), dok je u kontrolnoj grupi iznosila 145,57 mmHg (prosečna vredost 145,57 mmHg i SD 11,680). U njihovom radu je 307 pacijenata (30,7%) razvilo ranu hipotenziju nakon izvođenja spinalne anestezije, dok se u studiji Carpentera i Caplana navodi podatak od 33%³. Dinesh S. i saradnici su našli da je u starosnoj dob iznad 50 godina rizik nastanka hipotenzije za 2,358 puta veći i da žene imaju 1,27 puta veću šansu da razviju hipotenziju, a za koju je najverovatnije odgovoran hormonalni faktor. Zatim su našli da BMI > 30 kg/m² povećava šansu za razvoj hipotenzije za 1,2 puta. Hipertenzija u istoriji bolesti povećava rizik za razvoj hipotenzije tokom spinalne anestezije za 1,7 puta, dok antihipertenzivna terapija reducira rizik za nastanak hipotenzije za 1,0 puta. Faktor rizika za nastanak rane hipotenzije kod spinalne anestezije je postojanje diabetes mellitusa u anamnezi, što za 1,3 puta povećava rizik za nastanak rane hipotenzije, dok anemija povećava rizik za njen razvoj za 1,4 puta¹⁴. U našem radu su diabetes mellitusa i anemija bili kriterijumi za isključivanje iz studije. Sledeći faktori rizika za razvoj rane hipotenzije nakon izvođenja spinalne anestezije su bazalna vrednost srčane frekvencije, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, te vrednost

pulsnog pritiska. Oni su pokazali da bazalna (preanestezijska) vrednost sistolnog krvnog pritiska > 135 mmHg za 1,1 puta povećava rizik nastanka rane hipotenzije nakon izvođenja spinalne anestezije. U našem radu je samo 4 pacijenata u radnoj grupi imalo vrednost bazalnog sistolnog pritiska nižu od 135 mmHg (11,4%) i oni nisu razvili hipotenziju posle izvođenja spinalne anestezije. Vrednost iznad 135 mmHg (88%) je izmerena kod 31 pacijenta. Njih 19 (54%) je razvilo hipotenziju posle izvođenja bloka, i svi koji su je razvili su imali preanestezijski sistolni pritisak > 135 mmHg. U kontrolnoj grupi je 5 pacijenata (14%) razvilo hipotenziju. Njih 4 je imalo bazalni sistolni pritisak iznad 135 mmHg, a samo jedan pacijent je imao bazalni sistolni pritisak ispod te vrednosti. Singla i saradnici su u svojoj studiji naveli da će dijastolni pritisak iznad 85 mmHg povećati rizik za nastanak rane hipotenzije za 1,088 puta¹⁴. U našem radu je 11 pacijenata koji su razvili hipotenziju posle spinalnog bloka imalo bazalnu vrednost dijastolnog pritiska iznad 90 mmHg. U kontrolnoj grupi je 4 pacijenata, koji su razvili hipotenziju nakon izvođenja spinalnog bloka, imalo dijastolni pritisak iznad 90 mmHg.

U radu koji je uključio 2000 pacijenata, prikazani su nekorektibilni faktori i oni na koje mi kao anesteziolozi možemo da utičemo. Ispitivanje je sprovedeno u periodu od 01.07 do 31.12.2004. godine¹⁵. Kao nekorektibilni faktori su uzeti: pol, dob iznad 50 godina, BMI veći od 35 i tip operacije. Visina blokade iznad Th5, doza i koncentracija bupivakaina su uzeti kao korektibilni faktori. Spinalnu anesteziju sa bupivakainom su izvodili kod ortopedskih, uroloških, opštih hirurških, te obstetričkih i ginekoloških operacija. Chinachoti i Triratarn su zaključili da upotreba viših doza anestetika (hiperbaričnog bupivakaina) i blok iznad Th5 nivoa predstavljaju dva korektibilna faktora koja utiču na nastanak hipotenzije tokom spinalne anestezije. U njihovom radu je incidenca hipotenzije, koju su definisali kao pad arterijskog pritiska od 20% i više, bila 57,9%¹⁵. U našem radu je kod 37% pacijenata radne grupe zabeležen pad arterijskog pritiska za 20% i više, dok je svega 8,5% pacijenata u kontrolnoj grupi imalo pad arterijskog pritiska za 20% i više. Najizraženija hipotenzija je nastupila u trećem minutu od davanja spinalne anestezije. Kod samo nekoliko slučajeva (tri pacijenta), naji-

zraženiji pad arterijskog pritiska se desio u 45-om minutu.

Zaključak

Nakon izvođenja spinalne anestezije je došlo do značajnog pada sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska u obe grupe, ali je taj pad bio veći i statistički značajan u grupi pacijenata koji su na hroničnoj terapiji beta-blokatorima, zbog esencijalne hipertenzije. Stoga, pacijenti na hroničnoj preoperativnoj terapiji beta-blokatorima, podvrgnuti spinalnoj anesteziji, zahtevaju efikasan hemodinamski monitoring i intezivan perioperativni nadzor.

Literatura

1. Unić-Stojanović D. Neuroaksijalna anestezija u prisustvu tetovaže na leđima. SJAIT 2017;39(5-6):139-142.
2. Bigler D, Hjortso NC, Edstrom H, et al. Comparative effects of intrathecal bupivacaine and tetracaine on analgesia, cardiovascular function and plasma catecholamines. Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30:199-203.
3. Stevens RA, Beardsley D, White JL. Does spinal anesthesia result in more complete sympathetic block than that from epidural anesthesia? Anesthesiology 1995; 82:877-83.
4. Rooke GA, Freund PR, Jacobson AF. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with cardiac disease. Anesth Analg 1997; 85:99-105.
5. Shimosato S, Etsten BE. The role of the venous system in cardiocirculatory dynamics during spinal and epidural anesthesia in man. Anesthesiology 1969; 30:619-28.
6. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, et al. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. Anesthesiology 1992; 76:906-16.
7. Tarkkila P, Isola J. A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36:554-558.
8. Klasen J, Junger A, Hartmann B, et al. Differing incidences of relevant hypotension with combined spinal-epidural anesthesia and spinal anesthesia. Anesth Analg 2003; 96:1491-5.
9. Hartmann B, Junger A, Klasen J, et al. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: An analysis with automated data collection. Anesth Analg 2002; 94:1521-9.
10. Kažić T, Ostojić M. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Integra 2009; 22:619-69.
11. Jukić M. et al. Anestezija za bolesnike sa kardiovaskularnim bolestima. Klinička anesteziologija 2005; 12:145-5.
12. Vukelić J, Rakarić M, Poznanović. Adverse effects of beta adrenergic blockers during spinal anesthesia with 0.5% bupivacaine. Crit Care 2010; 14(Suppl 1):P480.
13. Kaimar P, Sanji N, Upadya M, Mohammed K.R. A comparison of hypotension and bradycardia following spinal anesthesia in patients on calcium channel blockers and β -blockers. Indian J. Pharmacol 2012 Mar-Apr; 44(2):193-196.
14. Dinesh S, Suneet K, Avtar S, Tej, et al. Risk factors for development of early hypotension during spinal anaesthesia. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology 2006; 22(4):387-393.
15. Chinachoti T, Tritrakarn T. Prospective study of hypotension and bradycardia during spinal anesthesia with bupivacaine: Incidence and risk factors, Part Two. J Med Assoc Thai 2007; 90(3):492-501.