

## اثر کلونیدین بر فعالیت همودینامیک در بیماران تحت معاینه کلاتژیوپانکراتوگرافی رتروگرا با استفاده از آندوسکوپی

دکتر مریم داودی\*، دکتر علی رضا خلیلیان\*\*، دکتر سعید بیدانی\*\*\*، خسرو مانی کاشانی\*\*\*\*  
\* استادیار بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.  
\*\* استادیار داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.  
\*\*\* متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.  
\*\*\*\* استادیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

### چکیده

#### زمینه و هدف

تغییرات سیستم اتونومیک در طی ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) باعث افزایش فشار خون، ضربان قلب و کاهش اشباع اکسیژن شریانی می‌شود. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر پیش‌داروی کلونیدین بر روی فشار خون سیستولیک، تعداد ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی در طی ERCP انجام گردید.

#### روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۴۰ بیمار تحت ERCP انجام شد. بیماران به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول هیچ‌گونه دارویی دریافت نکردند. به بیماران گروه دوم ۲ ساعت قبل از انجام ERCP کلونیدین به مقدار ۰/۲ میلی‌گرم داده شد. فشار خون، تعداد ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی تمام بیماران قبل، حین و بعد از ERCP ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مربع کای، تی و آنالیز واریانس اندازه‌گیری‌های مکرر در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  تجزیه و تحلیل شد.

#### یافته‌ها

در این پژوهش سن، جنس، فشار خون سیستولیک، ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی قبل از اینداکشن در دو گروه مورد مطالعه یکسان بود. تغییرات فشار خون سیستولیک و ضربان قلب بیماران در زمان‌های مختلف سنجش (حین و بعد از آندوسکوپی) در گروه کلونیدین به صورت واضحی کمتر بود (به ترتیب  $P < 0/004$  و  $P < 0/017$ )، اما در تغییرات اشباع اکسیژن شریانی تفاوت قابل ملاحظه‌ای در دو گروه مشاهده نگردید. مقدار تیوپنتال سدیم مصرف شده نیز در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت.

#### نتیجه‌گیری

بر اساس این مطالعه کلونیدین به عنوان آگونیست گیرنده‌های  $\alpha_2$  می‌تواند با کاهش خروجی سمپاتیک مانع از افزایش فشار خون و ضربان قلب در خلال انجام ERCP شود؛ ولی نیاز به داروهای سداتیو را کاهش نمی‌دهد.  
کلیدواژه‌ها: کلونیدین؛ کلاتژیوپانکراتوگرافی؛ آندوسکوپی رتروگرا؛ آرام‌بخشی با حفظ هوشیاری؛ پیش‌دارو.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: mdavoudi10@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۸۱۱۱۱۵۵۹

تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۱/۵

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۲۹

پرورانونلول به طور واضحی باعث کاهش ضربان قلب و در نتیجه کاهش ایجاد ایسکمی میوکارد و تغییرات قطعه ST در بیماران گردیده است (۹،۸). کلونیدین یک داروی  $\alpha_2$  آگونیست است که نه تنها با مهار تحریک سیستم اتونومیک از افزایش خطرناک ضربان قلب و فشار خون و عوارض ناشی از آن در بیماران جلوگیری می کند (۱۰)، بلکه دارای اثرات آرام بخشی و ضد درد بوده و می تواند نیاز به داروهای هوشبر در طی ERCP را کاهش دهد (۵). این مطالعه با هدف تعیین اثر کلونیدین بر فعالیت همودینامیک در بیماران کاندیدای ERCP انجام شد.

### روش بررسی

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۴۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان که کاندیدای انجام ERCP بودند؛ انجام گردید. معیار ورود به مطالعه این بیماران داشتن محدوده سنی ۳۰ تا ۹۰ سال و معیار خروج آنان از مطالعه داشتن سابقه بیماری های قلبی-ریوی، سابقه عمل جراحی قلبی بر روی دستگاه گوارش فوقانی، مشکلات تنفسی و مصرف داروهای قلبی، داروهای ضد افسردگی و آرام بخش، حساسیت به کلونیدین و حاملگی بود (۱۲،۱۱). بیماران به طور تصادفی به دو گروه تخصیص یافتند. به بیماران گروه اول قبل از ERCP هیچ دارویی داده نشد. به بیماران گروه دوم ۲ ساعت قبل از انجام ERCP یک عدد قرص کلونیدین ۰/۲ میلی گرم با ۵۰ cc آب داده شد. فشار خون، تعداد ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی تمام بیماران بعد از ورود به اتاق ERCP توسط فردی که از انتساب بیماران به گروه ها بی اطلاع بود در زمان های قبل از اینداکشن و به فواصل ۵، ۱ و ۱۰ دقیقه بعد از ورود آندوسکوپ و در نهایت پس از خروج آندوسکوپ اندازه گیری و ثبت گردید. برای تمام بیماران قبل از ورود آندوسکوپ ۵۰ میکروگرم فنتانیل همراه با ۱ میلی گرم میدازولام تجویز شده و پس از ورود آندوسکوپ دوزهای متناوب تیوپنتال سدیم به میزان مورد نیاز تزریق گردید. تمامی

(Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) ERCP اقدامی تشخیصی و یا در مواقعی درمانی است که از طریق ورود یک آندوسکوپ به دئودنوم و تزریق ماده حاجب انجام می شود و نسبت به سایر اقدامات آندوسکوپییک تهاجمی تر است و بنابراین ایجاد آرام بخشی هوشیار (Conscious Sedation) در بیمار ضروری به نظر می رسد (۱). آرام بخشی هوشیار وضعیتی است که طی آن بیمار می تواند به طور مناسب و قابل قبولی به دستورات کلامی پاسخ دهد و رفلکس های راه هوایی حفظ شوند. به این منظور از ترکیب بنزودیازپین ها با نارتوتیک ها استفاده می گردد (۲-۴). تغییرات سیستم اتونومیک در طی انجام ERCP ارتباط نزدیکی با ایجاد عوارض قلبی-عروقی مانند سندرم حاد کرونری دارد (۵). در مطالعات مختلفی نشان داده شده است که هنگام ERCP پارامترهای تحریک سیستم اتونومیک یعنی فشار خون و ضربان قلب افزایش یافته و میزان اشباع اکسیژن شریانی کاهش می یابد (۶). بیش از ۵۰٪ مرگ های ناشی از آندوسکوپی به علت عوارض قلبی-ریوی رخ می دهد. اختلال ریتم قلب در طی انجام آندوسکوپی به خصوص در بیمارانی که دارای بیماری زمینه ای قلبی یا ریوی هستند اتفاق می افتد (۱). در مطالعات مختلف مشخص شده است که تائیکاردی یک عامل مهم در ایجاد ایسکمی میوکارد در طی آندوسکوپی است. تغییرات الکتروکاردیوگرام شامل تائیکاردی سینوسی، انقباض بطنی زودرس (PVC) و تغییرات قطعه ST است (۱). لذا توجه بیشتر به تغییرات همودینامیک بیمار به خصوص در بیماران مبتلا به مشکلات قلبی بسیار مهم و حیاتی می باشد (۶). مطالعات متعددی در جهت ارزیابی داروهای مختلف در کاهش عوارض قلبی-ریوی در ERCP انجام شده است. اما هنوز هم نقش و استفاده صحیح از پرمدیکاسیون در آندوسکوپی گوارش به صورت یک مشکل حل نشدنی است (۷). استفاده از بلوک کننده های گیرنده  $\beta$  نظیر متوپرولول و

بیماران اکسیژن به میزان ۵ لیتر در دقیقه به صورت نازال دریافت می کردند، میزان داروی تیوپنتال سدیم تزریق شده در هر بیمار نیز ثبت می شد. داده ها توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه دهم و با استفاده از آزمون های مربع کای، تی و آنالیز واریانس اندازه گیری های مکرر تجزیه و تحلیل گردید و  $P < 0.05$  سطح معنی داری اختلاف ها قرار داده شد.

## یافته ها

در این مطالعه بیماران مورد بررسی ۴۰ نفر بودند که به طور

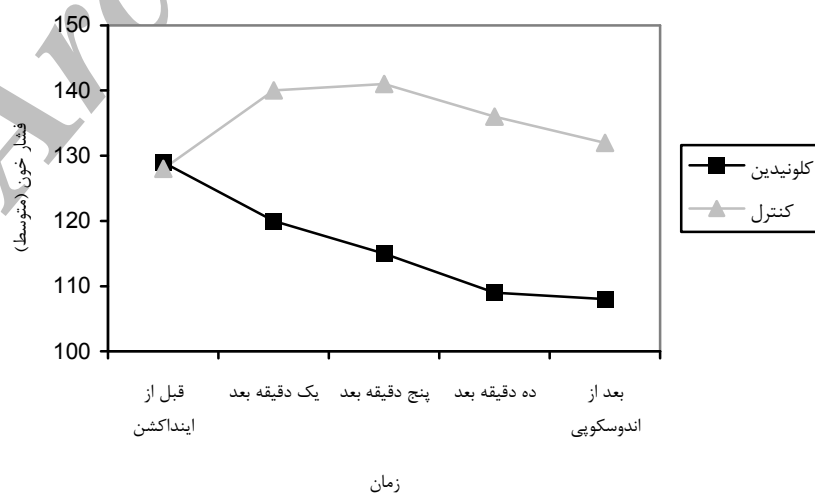
تصادفی به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. در گروه دریافت کننده کلونیدین ۱۵ زن و ۵ مرد با میانگین سنی  $59 \pm 14/85$  سال و در گروه شاهد ۱۴ زن و ۶ مرد با میانگین سنی  $58/8 \pm 12/66$  سال قرار گرفتند. توزیع دو گروه از نظر سن و جنس یکسان بود (به ترتیب آزمون مربع کای و تی). میزان فشار خون سیستولیک، ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی قبل از اینداکشن نیز در هر دو گروه یکسان بوده و اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبود (آزمون تی، جدول).

جدول: مقایسه شاخص های همودینامیک پایه (قبل از اینداکشن) در بیماران تحت ERCP در گروه های تحت مطالعه

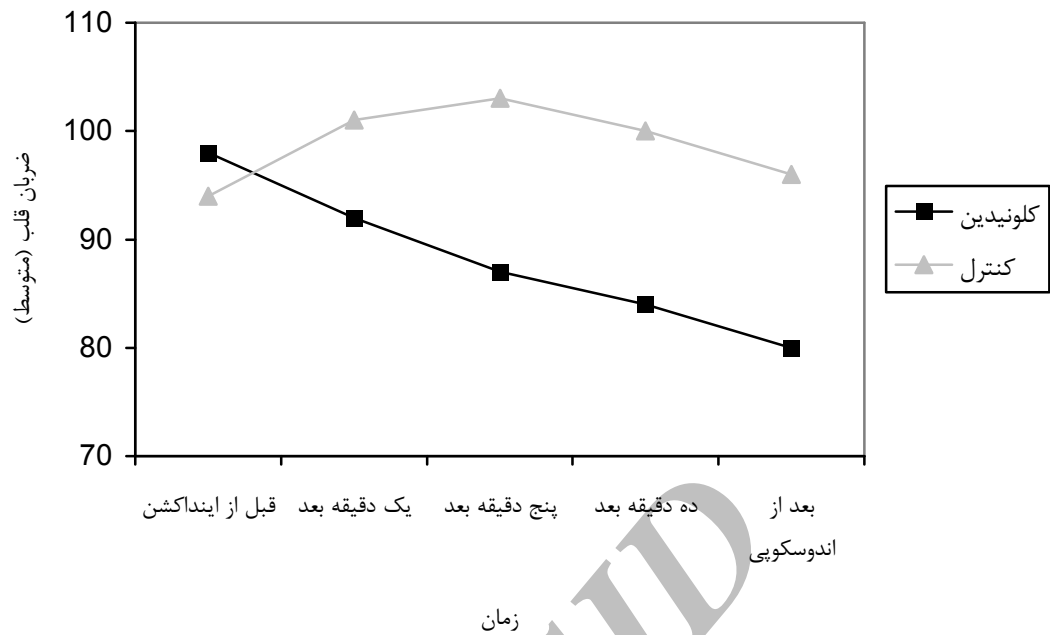
شاخص های همودینامیک قبل از اینداکشن	گروه های تحت مطالعه	تعداد	میزان Mean±SD
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	کلونیدین	۲۰	۱۲۸/۵±۲۱/۵۹
	شاهد	۲۰	۱۲۷/۲۵±۲۵/۵۲
ضربان قلب (در دقیقه)	کلونیدین	۲۰	۹۷/۵۵±۱۵/۹۵
	شاهد	۲۰	۹۳/۴۵±۲۱/۰۲
اشباع اکسیژن شریانی (درصد)	کلونیدین	۲۰	۹۶/۱۵±۲/۷۴
	شاهد	۲۰	۹۴/۸±۳/۰۷

این تغییرات در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود (آزمون آنالیز واریانس با اندازه گیری های مکرر، به ترتیب  $P < 0.004$  و  $P < 0.017$ ).

تغییرات فشار خون سیستولیک و ضربان قلب در گروه دریافت کننده کلونیدین به طور کاملاً محسوسی کمتر از گروه شاهد مشاهده گردید (نمودار شماره ۱ و ۲) و اختلاف



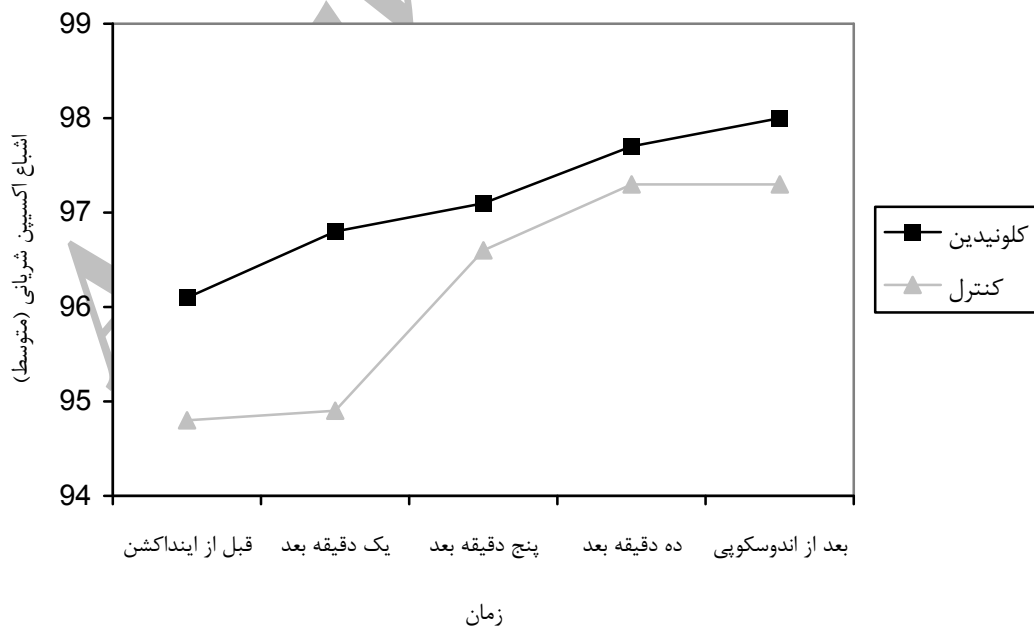
نمودار شماره ۱: مقایسه تغییرات فشار خون سیستولیک در بیماران تحت ERCP، در گروه های تحت مطالعه



نمودار شماره ۲: مقایسه تغییرات ضربان قلب در بیماران تحت ERCP، در گروه‌های تحت مطالعه

سديم تزریق شده در گروه با و بدون کلونیدین به ترتیب  $140 \pm 54/7$  و  $153/8 \pm 46/1$  میلی گرم بوده، که اختلاف معنی دار آماری مشاهده نشد (آزمون تی).

اختلاف تغییرات اشباع اکسیژن شریانی در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (آزمون آنالیز واریانس با اندازه گیری‌های مکرر، نمودار شماره ۳). میانگین تیوپنتنال



نمودار شماره ۳: مقایسه تغییرات  $SPO_2$  در بیماران تحت ERCP، در گروه‌های تحت مطالعه

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از کلونیدین به عنوان آگونیست انتخابی گیرنده‌های  $\alpha_2$  می‌تواند با کاهش خروجی سمپاتیک باعث جلوگیری از تغییرات سیستم اتونومیک در خلال ERCP شود، ولی نیاز به داروهای سداتیو را کاهش نمی‌دهد. در نتایج این مطالعه مشاهده گردید که کلونیدین از افزایش فشار خون سیستولیک بیماران در زمان‌های مختلف سنجش (حین و بعد از انجام آندوسکوپی) جلوگیری می‌کند. مطالعات انجام شده در این زمینه نشان‌دهنده افزایش فعالیت سیستم اتونومیک در خلال ERCP که نیاز به توجه بیشتری دارد، می‌باشد. نتایج مطالعه حاضر، کاهش معنی‌دار تعداد ضربان قلب را در بیماران مصرف‌کننده کلونیدین نشان داد. تاکیکاردی به عنوان یک عارضه مهم در ERCP، شناخته شده است که می‌تواند پیامدهای بسیاری به دنبال داشته باشد. یکی از مهم‌ترین خطرات تاکیکاردی در بیماران تحت ERCP، ایجاد مشکلات قلبی-عروقی، به خصوص ایسکمی میوکارد است. لذا در این مطالعه دیده شد که می‌توان از کلونیدین جهت جلوگیری از تغییرات ضربان قلب و عوارض ناشی از آن استفاده کرد. در مطالعه Rosenberg و همکاران، اثر متوپرولول در جلوگیری از ایسکمی میوکارد در بیماران تحت ERCP، گزارش شده است و با نتایج حاصل از این مطالعه مطابقت دارد (۹). مطالعه حاضر نشان

داد که میزان اشباع اکسیژن شریانی در هر مرحله از سنجش (حین و بعد از آندوسکوپی)، در گروه کلونیدین از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری با میزان آن در گروه شاهد وجود ندارد. به عبارت دیگر، کلونیدین اثری بر روی اشباع اکسیژن شریانی در خلال انجام ERCP نداشت. اگرچه مطالعه حاضر نشان‌دهنده عدم تغییر در میزان اشباع شریانی در خلال انجام ERCP بود. اما نتایج مطالعه انجام شده توسط Ochi و همکاران در سال ۲۰۰۲ در ژاپن افت میزان اشباع اکسیژن شریانی در حین انجام ERCP را نشان داده است (۶). یکی از اثرات کلونیدین، اثر سداتیو و ضد درد آن می‌باشد که به نظر می‌رسد در اعمال و اقدامات خارج از اتاق عمل به تنهایی و یا در ترکیب با سایر داروها می‌تواند مفید باشد، این مطالعه نشان داد که میزان مصرف تیوپنتال سدیم در گروه کلونیدین، متفاوت از گروه شاهد نبود. به عبارت دیگر کلونیدین اثری بر روی میزان سداسیون در خلال انجام ERCP نداشت.

## نتیجه‌گیری

یافته‌های این بررسی نشان داد که کلونیدین به عنوان آگونیست انتخابی گیرنده‌های  $\alpha_2$  می‌تواند با کاهش خروجی سمپاتیک در جلوگیری از افزایش فشار خون و ضربان قلب بیماران، در خلال انجام ERCP مفید باشد، ولی نیاز به داروهای سداتیو را کاهش نمی‌دهد.

## References:

1. Mark F, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. Patho-Physiology/Diagnosis/Management. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 230-32,539-47.
2. Jacobs JR, Reves JG, Marty J. Aging Increases Pharmacodynamic Sensitivity to Hypnotic Effects of Midazolam. *Anesth Analg* 1995;80:143.
3. Ross WA. Premedication for Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1989;35:120.
4. Bell G. Review Article: Premedication and Intravenous Sedation for Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Aliment Pharmacol Therap* 1990;4:103.
5. Ronald DM. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2241-65.
6. Ochi Y, Nomura M, Okamura S, Yano M, Saito K, Nakaya Y, et al. Changes in Autonomic Nervous Activity During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Possible Factor in Cardiac Complications. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Sep;17(9):1021-9.
7. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Preparation, Premedication and Surveillance. *Endoscopy* 2005;37(2):101-109.
8. Rosenberg J, Overgaard H, Andersen M, Rasmussen V, Schulze S. Double Blind. Randomised Controlled Trial of Effect of Metoprolol on Myocardial Ischemia During Endoscopic Cholangio Pancreatography. *BMJ* 1996 Aug;313(7052):258-61.
9. Mansfield J, Charnley R. Practice in Endoscopic Cholangiopancreatography in Denmark Differs from that in Britain. *BMJ* 1996 Nov16;313(7067):1263-4.
10. Katzung B. Basic and Clinical Pharmacology. 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1998. p. 171-187.
11. Weitz G, Homann N, Von Jugow DC, Wellhonor P, Sauer A, Ludwig D. Premedication with Orally Administered Lorazepam in Adults Undergoing ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007 Sep;66(3):450-456.
12. Mui L, Teoh AY, Ng EK, Lee YT, Au Yeung AC, Chan YL, et al. Premedication with Orally Administered Midazolam in Adults Undergoing Diagnostic Upper Endoscopy: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005 Feb;61(2):195-200.