

افزایش اثر بی دردی لیدوکائین در بی حسی نخاعی با اضافه نمودن کلونیدین

غلامرضا موثقی، M.D.، حجت‌الله کریم‌آبادی، M.D.

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی ایران - دانشکده پزشکی - گروه بیهوشی - تهران - ایران

خلاصه

استفاده گسترده از بی حسی نخاعی در شماری از اعمال جراحی، استفاده از داروهای بی حسی دهنده کم عارضه و طولی‌الاثر را لازم می‌سازد. لیدوکائین کم عارضه به همین منظور مورد استفاده واقع می‌شود. ولی بدلیل کوتاهی نسبی اثرات آن، جهت ادامه عمل جراحی گاهی القاء بیهوشی عمومی لازم می‌شود. استفاده همزمان از عواملی مثل نارکوتیکها یا محرکهای سمپاتیکی همراه با لیدوکائین می‌تواند موجب افزایش زمان بی دردی لیدوکائین شود. در همین زمینه در کارآزمایی بالینی حاضر، کیفیت تأثیر کلونیدین داخل نخاعی روی بی حسی نخاعی لیدوکائین بررسی شده است. جامعه نمونه ۶۰ نفری که بصورت غیر احتمالی از جراحی‌های اندام تحتانی یا قسمت تحتانی شکم انتخاب شده و بصورت تصادفی به دو گروه کلونیدین همراه لیدوکائین و لیدوکائین تنها تقسیم شدند. نتایج توسط آزمون t -test آنالیز شد، نشان داد که میانگین مدت زمان بی دردی گروه کلونیدین و لیدوکائین بطور معنی‌داری طولانی‌تر است (۱۸۰-۱۵۰ دقیقه در مقایسه با ۹۰-۶۰ دقیقه). همچنین کیفیت بی دردی این گروه نیز بهتر بود. شایعترین عارضه جانبی، افت فشار خون بود که در گروه لیدوکائین تنها بیشتر بود (۵۳٪ در مقایسه با ۴۰٪). این نتایج پیشنهاد می‌کنند که در بی حسی‌های نخاعی، استفاده همزمان از کلونیدین همراه لیدوکائین، در عین کمتر بودن عوارض جانبی، موجب افزایش و تقویت مدت زمان و کیفیت بی حسی نخاعی لیدوکائین می‌شود و با توجه به کاهش تعداد موارد بیهوشی عمومی، این ترکیب کارآمدتر از لیدوکائین به تنهایی می‌باشد و در صورت محدودیت مصرف نارکوتیکها یا سمپاتومیمتیکها همراه با لیدوکائین، می‌توان از کلونیدین برای اینکار سود جست.

واژه‌های کلیدی: کلونیدین، لیدوکائین، بی حسی نخاعی

مقدمه

جراحی عمومی و متفاوت بودن زمان لازم جهت بی دردی در هر یک از اعمال، همواره نیاز به استفاد از داروهای جدید طولی‌الاثر و کم عارضه را ایجاب می‌کند. لیدوکائین که دارویی

استفاده گسترده از بی حسی‌های نخاعی، در اعمال جراحی مختلفی از قبیل جراحیهای زنان، ارتوپدی، رادیولوژی و

بدون آنکه شواهدی از نروتوکسیسیته از آن مشاهده گردد [۱۳،۱].

مکانیسم اصلی اثر کلونیدین در تقویت و طولانی‌کردن اثرات بی‌حس‌کننده‌های نخاعی اثبات نشده است ولی دو فرضیه در این مورد بطور قوی مطرح شده‌اند که شاید هر دو مؤثر باشند: ۱. کلونیدین که یک آگونیست نسبی انتخابی α_2 است، ممکن است مانند سمپاتومیمتیک‌هایی مثل اپی‌نفرین و فیل‌افرین با ایجاد انقباض عروقی و کاهش جریان خون نخاعی و در نتیجه کاهش کلیرانس لیدوکائین از نخاع و کانال نخاعی، مدت زمان اثر آنرا افزایش دهد [۱۴،۲،۱]، این مسئله در مدل‌های حیوانی به اثبات رسیده است قابل ذکر است که خطر آفرینی کاهش جریان خون نخاعی توسط این داروها در انسان ثابت نشده است. ۲. کلونیدین می‌تواند به تنهایی یک اثر مستقیم در بلوک‌گیرنده‌های حسی و درد و اعصاب حرکتی نخاع داشته باشد [۱۵،۳،۷]. با توجه به نیاز به کاربرد داروهای جدیدتر در افزایش مدت زمان بی‌حسی نخاعی لیدوکائین و نیز با توجه به محدودیت مصرف نارکوتیکها و محرکهای سمپاتیکی در برخی از بیماران بر آن شدیم که تأثیر کلونیدین بر خواص ضد‌دردی لیدوکائین را در یک کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روشها

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی انجام گرفت جامعه هدف بیمارانی بودند که تحت عمل جراحی اندام تحتانی و قسمتهای تحتانی شکم قرار گرفته بودند. جامعه نمونه که ۶۰ نفر بودند بصورت غیر احتمالی آسان از این افراد انتخاب شدند و با تصادفی کردن به دو گروه لیدوکائین همراه با کلونیدین و لیدوکائین تنها تقسیم شدند. در هر دو گروه ۳۰ تایی، ماده بی‌حسی اعم از لیدوکائین در فضای S_3 و S_4 با سوزن شماره ۲۳ تزریق شد که سرعت تزریق ماده بی‌حسی در هر دو گروه یکسان بود. وضعیت تمامی بیماران جهت انجام عمل در حالت نشسته بود و بیماران با روش Loss of Resistance توسط مجری طرح (متخصص بیهوشی) تحت بی‌حسی نخاعی قرار می‌گرفتند. سپس بیماران در وضعیت خوابیده به پشت قرار داده

نسبتاً کم عارضه و در دسترس است امروزه استفاده زیادی جهت بی‌حسی نخاعی دارد ولی باید توجه داشت که مدت زمان تأثیر آن متوسط است [۱]. که طبیعتاً تکافوی زمان طولانی بی‌حسی در برخی از اعمال جراحی را نخواهد کرد. جهت افزایش زمان بی‌دردی در بی‌حسی‌های نخاعی توسط لیدوکائین، روشهای متعددی بکار می‌روند که از آن جمله می‌توان به افزودن نارکوتیکها یا محرکهای سمپاتیکی مثل اپی‌نفرین یا فیل‌افرین به لیدوکائین اشاره نمود. که در موارد محدودیت استفاده از این داروها، گاه مجبور می‌شویم که به منظور تداوم اثرات ضد‌دردی از بیهوشی عمومی استفاده کنیم.

کلونیدین که یکی از داروهای ضد فشار خون است، یک آگونیست نسبی انتخابی گیرنده α_2 است و عمده خواص آن سمپاتولیتیکی است. این دارو بدلیل خواص دارویی متعدد، از دیرباز مورد توجه بوده است. استفاده خوراکی، عضلانی، وریدی و داخل نخاعی و اپیدورال و اینترتکال این دارو در کارآزمایی‌های بالینی متعدد بررسی شده است [۲]. ایجاد بی‌دردی از جمله مهمترین خواص این دارو است (که برخلاف نارکوتیکها با دپرسیون تنفسی همراه نیست) [۳]. فراهم ساختن شرایط با ثبات تری جهت دستگاه قلبی عروقی حین عمل، و بویژه تقویت اثرات داروهای استنشاقی یا تزریقی بیهوشی و کاهش نیاز به داروهای بیهوشی دهنده عمومی یا بی‌حس‌کننده‌های موضعی همراه با عوارض جانبی کمتر نیز از سایر خواص این دارو است [۲].

استفاده اپیدورال این دارو حتی در دردهای مقاوم به درمان مطرح شده و یکی از داروهای مفید در تخفیف علائم ناشی از ترک مواد مخدر کلونیدین می‌باشد [۲]. در زمینه موضوع مورد مطالعه در مقاله حاضر، طی کارآزمایی‌های متعدد مشاهده شده که مصرف کلونیدین در شکل اپیدورال و حتی خوراکی، همانند نارکوتیکها و محرکهای سمپاتیکی می‌تواند موجب افزایش و تقویت اثرات بی‌حسی نخاعی تتراکائین، بسویی واکسائین و لیدوکائین گردد [۱۲-۱]. بطورکلی کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهند که کلونیدین موجب افزایش و تقویت بی‌حسی‌های اینترتکال و اسپاینال، بلوک اعصاب محیطی و بی‌حسی‌های رژیونال داخل وریدی می‌شود

شدند در طی بی‌حسی و عمل جراحی در هر دو گروه، اکسیژن از طریق ماسک به بیمار داده شد و وسایل بیهوشی عمومی در تمام مدت در دسترس بود. همچنین به تمامی بیماران مورد مطالعه در دو گروه قبل از انجام بی‌حسی نخاعی ۴۰۰ میلی‌متر محلول رینگر جهت پیشگیری از افت فشار خون تزریق شد. طول زمان بی‌حسی نخاعی، کیفیت بی‌حسی و عوارض مشاهده شده در زمان بی‌حسی در دو گروه بوسیله مجری طرح جمع‌آوری شد، در فرمهای مخصوص وارد گردید. اطلاعات طرح توسط نرم‌افزار SPSS 6 تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در این مطالعه، ۶۰ بیمار در دو گروه ۳۰ نفره لیدوکائین و ترکیب لیدوکائین و کلونیدین مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه لیدوکائین و کلونیدین ۱۷ نفر زن و ۱۳ نفر مرد قرار داشتند که بیشترین بیماران این گروه در دسته ۴۰-۳۵ سال قرار داشتند. در گروهی که لیدوکائین تنها دریافت کرده بودند نیز ۱۸ نفر زن و ۱۲ نفر مرد قرار داشتند که از نظر سنی نیز بیشتر بیماران این گروه در دسته سنی ۴۰-۳۵ سال بودند. در گروه لیدوکائین همراه با کلونیدین میانگین اثرات بی‌دردی ۱۸۰-۱۵۰ دقیقه بود که حداقل مدت بی‌دردی در این گروه ۴۵ دقیقه و حداکثر آن در یک مورد ۱۲/۵ ساعت بود. در گروهی که لیدوکائین تنها دریافت کرده بودند، میانگین اثرات بی‌دردی ۹۰-۶۰ دقیقه بود که بیشترین زمان بی‌دردی در این گروه ۱۵۰ دقیقه بود. در هر دو گروه مورد مطالعه حداکثر زمان بی‌دردی در مردان بالاتر از ۵۰ سال مشاهده شد. کیفیت بی‌دردی در گروهی که کلونیدین همراه با لیدوکائین دریافت کرده بودند، به مراتب بهتر از گروه لیدوکائین تنها بود.

بیشترین عارضه مشاهده شده در هر دو گروه کاهش فشار خون بود که با تزریق مایع و آفدرین اصلاح گردید و مرگ‌ومیری در هیچیک از افراد مورد مطالعه رخ نداد. کاهش فشار خون در گروه لیدوکائین ۵۳٪ بود (۱۶ نفر) که ۸ نفر آنها زن و ۸ نفر مرد بودند. در گروه لیدوکائین همراه با کلونیدین، کاهش فشار خون در ۴۰٪ موارد (۱۲ نفر) دیده شد که ۸ نفر آنان زن و ۴ نفر مرد بودند. سردرد پس از عمل در هر دو گروه در یک نفر

بحث

این پژوهش به این منظور انجام شده که: آیا ترکیب کلونیدین با لیدوکائین در مقایسه با لیدوکائین به تنهایی می‌تواند مدت زمان بی‌حسی نخاعی را افزایش دهد یا نه؟

مطالعه ما نشان داد که متوسط مدت زمان اثرات بی‌دردی لیدوکائین همراه با کلونیدین بیشتر از لیدوکائین به تنهایی می‌باشد. علاوه بر آن مشخص شد که کیفیت بی‌دردی ایجاد شده توسط لیدوکائین همراه با کلونیدین از گروه لیدوکائین تنها برتر است و در ضمن تعداد مواردی که پس از بی‌حسی نخاعی بدلیل وجود درد حین عمل به بیهوشی عمومی منجر می‌شوند، در گروه لیدوکائین تنها بیشتر از گروه لیدوکائین همراه با کلونیدین بود. این نتایج دقیقاً هم‌راستا و تأییدکننده اغلب پژوهشهای انجام شده روی این موضوع هستند که در آنها نیز مدت زمان اثر بی‌حسی نخاعی با استفاده از کلونیدین (و یا سمپاتومیمتیک‌هایی مثل اپی‌نفرین) افزوده شده است.

برخی محققین معتقدند که منقبض‌کننده‌های عروقی تنها اثرات بی‌حسی نخاعی تتراکائین را می‌افزایند و روی لیدوکائین و بوبی‌واکائین بی‌تأثیرند [۲]. این نظریه از آنجا منشأ می‌گیرد که لیدوکائین و بوبی‌واکائین اثرات متسع‌کنندگی عروقی دارند در حالیکه تتراکائین چنین نیست. با توجه به این

این را اذعان نمود که بی‌حسی نخاعی لیدوکائین همراه با کلونیدین را می‌توان با دوزهای کمتری از لیدوکائین به انجام رساند البته اثبات این مسئله نیاز به طراحی و انجام کارآزمایی‌های بالینی بعدی خواهد داشت.

در این زمینه طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی ذیل پیشنهاد می‌شود: اول یک کارآزمایی که در آن اثرات کلونیدین روی لیدوکائین با اثرات اپی‌نفرین یا سایر سمپاتومیمتیک‌ها روی لیدوکائین با هم مقایسه شوند. دوم یک کارآزمایی که در آن اثرات کلونیدین روی تراکائین و بوپی و اکائین نیز بررسی شود و سوم کارآزمایی بالینی که نقش سن بیمار در مدت زمان بی‌حسی نخاعی در آن بررسی شود.

بطور کلی می‌توان گفت بی‌حسی‌های نخاعی در صورتی که بدرستی انجام شوند، بسیار مطمئن هستند و با زمان ریکاوری بهتر، ترخیص سریعتر بیماران و رضایت بیشتر آنان همراه است و بهمین دلیل امکان استفاده بیشتر از آنها مزیتی غیر قابل انکار است. علاوه بر آن باید در نظر داشت که درصد قابل توجهی از بی‌حسی‌های نخاعی به دلیل بروز درد به بیهوشی عمومی منجر می‌شوند که این مسئله مطلوبی نیست. به همین دلیل، استفاده از روشهایی که کارآیی بی‌حسی‌های نخاعی را افزایش داده و تعداد بیهوشی‌های عمومی غیر ضروری را کم کنند منطقی بنظر می‌رسد.

با توجه به آنکه نتایج این مطالعه در همسویی با مطالعات متعدد دیگر، تأییدکننده اثرات تقویتی کلونیدین روی لیدوکائین در بی‌حسی‌های نخاعی است، و لذا افزودن کلونیدین به لیدوکائین جهت رسیدن به یک بی‌حسی عمیق‌تر و طولانی‌تر نخاعی توسط لیدوکائین توصیه می‌شود.

منابع

1. Barash PG, Cullen BF, and Stoelting RK (2001). Clinical anesthesia. 4th ed. Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, pp.689-715.
2. Miller RD (2000). Anesthesia 5th ed Philadelphia, Churchill Livingstone, pp. 554-55.
3. Klimscha W, chiari A, and lorber C (1996). Additives in neuraxial anesthesia: opioids, α_2 adrenergic agonists and neostigmine as a possible future drug for perioperative pain management. Acta Anaesth Scand; 10(suppl): 176-82.
4. Hao SH, Takahato O, and Iwasaki H (2001). Antinociceptive interaction between Spinal clonidine and Lidocaine in the rat

مسئله، نتایج بدست آمده در این مطالعه و تمام مطالعات متعددی که در آنها کلونیدین اثرات تقویتی روی بی‌حسی‌های نخاعی و لوکال لیدوکائین داشته شاید تا حدودی بر خلاف مکانیسم اول تأثیر کلونیدین روی لیدوکائین باشند. یعنی فرضیه‌ای که مدعی است تأثیرات تقویتی کلونیدین روی لیدوکائین بواسطه انقباض عروقی ناشی از کلونیدین است. از طرف دیگر نکته قابل توجه دیگری که در این مطالعه به چشم می‌خورد آن است که در هر دو گروه بیماران، مواردی که بیشترین زمان بی‌حسی نخاعی را داشته‌اند در افراد بالاتر از ۵۰ سال دیده شده‌اند حتی یک مورد بی‌حسی بسیار طولانی مدت در گروه کلونیدین دیده شده است.

با توجه به آنکه کارآیی و طراوت شبکه عروقی با افزایش سن کاهش می‌یابد و همچنین برطرف شدن اثرات بی‌حسی لیدوکائین نیازمند برداشت لیدوکائین از محل توسط عروقی خونی است، شاید بتوان پدیده اخیر را دقیقاً برعکس حالت قبل در جهت تقویت فرضیه‌ای دانست که انقباض عروقی و کاهش برداشت لیدوکائین را در تقویت اثرات بی‌حسی آن توسط کلونیدین مؤثر می‌داند. هرچند که با افزایش سن عملکرد عروقی کاهش یافته و بهمین دلیل حذف لیدوکائین توسط شبکه عروقی کمتر می‌شود و شاید بهمین دلیل باشد که طولانی‌ترین بی‌حسی‌های هر دو گروه در سنین بالاتر از ۵۰ سال دید شده باشند. به لحاظ عوارض همانگونه که ذکر شد، بیشترین عارضه در هر دو گروه کاهش فشار خون بوده است. اینکه چرا کاهش فشار خون در مطالعه ما بالا بوده است نیاز به بررسی دارد و حداقل در گروهی که کلونیدین دریافت کرده‌اند، به احتمال زیاد نمی‌توان آنرا به اثرات کاهنده، فشار خون توسط کلونیدین منتسب دانست چرا که همانطور که ذکر شده درصد کاهش فشار خون در گروهی که کلونیدین دریافت نکرده بودند حتی بیشتر هم بوده است.

ضمناً باید توجه داشت که لیدوکائین و کلونیدین بشكل اپیدورال تجویز شده‌اند. همچنین درصد سایر عوارض در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشتند ولی در مقایسه با بیهوشی عمومی، مشکلات و عوارض مشاهده شده از شیوع بیشتری برخوردار بوده‌اند. ممکن است با توجه به موارد ذکر شده بتوان

formalin test: An isobolographic analysis. *Anesth. Analg*; 92(3): 733-738.

5. Goyagi T, Tanaka M, and Nishikawa T (1999). postoperative analgesia by epidural morphine. Oral clonidine Premedication enhances *Anesth. Analg*; 89(6): 1487-72.

6. Eisenbach JC, Dekock M, and Klimscha W (1996). α_2 adrenergic agonists for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*; 85(3): 655-74.

7. Gaumann DM, Brunet DC, and Jirounek P (1992). Clonidine enhances the effect of Lidocaine on fiber action potential *Anesth. Analg*; 74(5): 719-25.

8. Dobrydnjov I, and Samarutel J (1999). Enhancement of intrathecal Lidocaine by addition of local and systemic clonidine. *Acta Anaesth. Scand*; 43(5): 556-60.

9. Bernard JM, and Macaire P (1997). Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block.

Anesthesiology; 87(2): 277-84.

10. Stoelting RK (1999). *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 3th ed Philadelphia, Lippincot-Raven Press, pp. 302-13

11. Liu S, Chiu AA, and Neal JM (1995). Oral clonidine prolongs Lidocaine spinal anesthesia in human volunteers. *Anesthesiology*; 82(6): 1335-9.

12. Ota K, Namiki A, and Ujike Y (1992). Prolongation of tetracaine Spinal anesthesia by oral clonidine *Anesth Analg*; 75(2): 262-4.

13. Hodyson PS, Neal JM, and Pollock J (1999). The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal) *Anesth Analg*; 88(5): 797-805.

14. Crosby G, Russo M, and Szabo M (1990). Subarachnoid clonidine reduces spinal cord blood flow and glucose utilization in conscious rats. *Anesthesiology*; 73(6): 1179-85.