

## ایجاد هیپوتانسیون حین بیهوشی با استفاده از دوزهای مختلف

### کلونیدین خوراکی

دکتر ویدا آیت‌اللهی<sup>۱</sup> - دکتر شکوفه بهداد<sup>۲</sup> - دکتر محمد حسین خیبری<sup>۳</sup>

#### چکیده

هدف اصلی از ایجاد هیپوتانسیون حین بیهوشی در اعمال جراحی بزرگ کاهش خون ریزی و نیاز به ترانسفوزیون و در اعمال جراحی میکروسکوپی، شرایط و دید بهتر عمل جراحی است. در چنین اعمالی بهتر است فشار خون در حد حداقل ممکن (فشار متوسط شریانی حدود ۵۵ میلیمتر جیوه) حفظ شود. برای ایجاد هیپوتانسیون می‌توان از داروها و تکنیک‌های مختلفی مانند هوشبرهای استنشاقی، بتابلوکرها، وازودیلاتورها، کلسیم بلوکرها و غیره استفاده نمود. کلونیدین یک آگونیست انتخابی گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک است که از طریق سیستم مرکزی باعث کاهش فعالیت سیستم سمپاتییک و از طریق محیطی نیز آزاد شدن نوراپی نفرین در رسپتورهای آلفا-۲ را کاهش می‌دهد. این مطالعه به روش آینده‌نگر در سال ۱۳۷۹ بر روی ۱۰۶ بیمار که مورد جراحی گوش و حلق قرار می‌گرفتند انجام شد و مصرف دوزهای مختلف کلونیدین بصورت خوراکی یک ساعت قبل از عمل و اثرات آن روی فشار خون و تعداد ضربان قلب ۱۰۶ بیمار سالم ۵۰-۱۵ ساله در حین عمل جراحی بررسی شده است. در همه بیماران در طول عمل جراحی فشار خون متوسط شریانی در حدود ۵۵ میلیمتر جیوه حفظ شد و برای نیل به این هدف به ترتیب در صورت لزوم از افزایش دوز هالوتان، افزایش دوز مخدر و در نهایت نیتروگلیسرین وریدی استفاده شد. نتایج بدست آمده نشان داد که کلونیدین با دوز ۵-۴ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن می‌تواند یک هیپوتانسیون مطلوب (بدون آنکه عارضه ای جدی به همراه داشته باشد) ایجاد کند.

#### واژه های کلیدی: کلونیدین خوراکی - هیپوتانسیون کنترل - هیپوتانسیون حین بیهوشی

#### مقدمه

اعمالی نظیر جراحی های سر و گردن، اعصاب و اعمال بزرگ ارتوپدی نیز کاهش خونریزی، کاهش نیاز به ترانسفوزیون را به دنبال دارد و امروزه به علت خطرات ناشی از ترانسفوزیون خون این امر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است<sup>(۱)</sup>. مهمترین عوامل در کاهش خونریزی حین عمل، فشار خون بیمار، وضعیت قرار گرفتن بیمار روی تخت عمل و تهویه بیمار (عوامل مؤثر در بازگشت وریدی) می باشد لذا در چنین اعمالی بهتر است فشار خون در حداقل ممکن باشد. (سیستول ۸۰ و متوسط ۵۰ میلی متر جیوه) ایجاد هیپوتانسیون حین بیهوشی تحت

در اعمال جراحی میکروسکوپی و اعمالی که ناحیه مورد عمل جراحی وسعت کمی دارد مانند جراحیهای گوش و حلق و بینی و چشم هر چه محیط عمل دارای خونریزی کمتری باشد دید بهتری برای جراح فراهم شده و در نتیجه علاوه بر سرعت عمل مدت جراحی و بیهوشی کاهش می یابد. در

۲- استادیار گروه هوشبری

۳- دستیار گروه هوشبری

همچنین مقادیر مورد نیاز داروهای استنشاقی و تزریقی بیهوشی را کاهش داده (۳ و ۴ و ۵) باعث کاهش لرز پس از عمل نیز می شود (۱). از عوارض شایع دارو خشکی دهان و خواب آلودگی است. البته برادیکاردی، کریز فشارخون، آریتمی و طولانی شدن ریکاوری هم به میزان کمتری دیده شده است (۱، ۲). در این مطالعه مصرف دوزهای مختلف کلونیدین به صورت خوراکی یک ساعت قبل از عمل و اثرات آن روی فشار خون، تعداد ضربان قلب بیمار در حین عمل جراحی و ۶ ساعت بعد از مصرف دارو بررسی شده است تا اثر کلونیدین به عنوان داروی قبل از بیهوشی جهت ایجاد هیپوتانسیون حین بیهوشی مورد بررسی قرار گیرد.

### روش بررسی

این تحقیق به روش (Clinical Trial) در مرکز جراحی گوش و حلق و بینی بیمارستان شهید رهنمون دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد در سال ۱۳۷۹ انجام شد. جامعه مورد بررسی شامل ۱۰۶ بیمار تحت اعمال جراحی سیتوپلاستی، آندوسکوپي بینی و تمپانوماستوئید کتومی در محدوده سنی ۵۰-۱۵ سال بودند. همگی این اعمال جراحی از نظر محیط عمل جراحی و کم بودن خونریزی موقع عمل حساس بوده و جراح احتیاج به دید کافی در محیط عاری از خونریزی دارد. تمام این بیماران در کلاس I بوده و تحت درمان با هیچگونه دارویی نبودند.

بیماران بصورت تصادفی ساده به ۴ گروه تقسیم شدند. گروههای A و B و C در هر گروه ۲۵ نفر به ترتیب ۳-۲، ۴-۵ mcg / kg، ۶-۷ mcg / kg، یک ساعت قبل از عمل کلونیدین خوراکی دریافت کردند و ۳۱ نفر در گروه D دارویی دریافت نکردند (کلونیدین مصرف شده محصول شرکت تولیدارو می باشد). کلیه بیماران در بدو ورود به اطاق عمل ۵ cc / kg سرم رینگر دریافت کرده و سپس بیهوشی با تالامونال ۰/۰۳ - ۰/۰۲۵ cc به ازای هر کیلوگرم وزن بدن + نسدونال (۵ mg / kg) + پاولن (۰/۱ mg / kg) انجام شد.

عنوان Induced hypotension یا Deliberate hypotension یا Hypotensive anesthesia یکی از اقداماتی است که توسط متخصص بیهوشی با استفاده از انواع داروهای تزریقی و استنشاقی و روشهای مختلف بیهوشی (عمومی یا رژیونال) جهت کاهش خونریزی حین عمل مورد استفاده قرار می گیرد (۱).

داروهای ایده آل برای ایجاد هیپوتانسیون داروهائی هستند که تجویزشان راحت و اثرشان وابسته به دوز و قابل پیش بینی باشد. شروع اثر، ریکاوری و دفع آن خیلی طولانی نبوده و قابل پیش بینی باشد و روی ارگان های حیاتی حداقل تأثیر را داشته باشد بعلاوه داروی ایده آل نباید روی فشار داخل مغز اثر افزایش دهنده داشته باشد یا اتورگولاسیون مغز را تحت تاثیر قرار دهد (۱).

تکنیک ها و داروهای مختلف جهت ایجاد هیپوتانسیون استفاده می شود که شامل هوشبرهای تبخیری، وازودیلاتورهائی مانند سدیم نیتروپروساید، نیتروگلیسرین، هیدرالازین، داروهای بلوک کننده گانگلیون (تری متافان)، داروهای بلوک کننده آلفا آدرنژیک، بتابلوکرها، مهارکننده های کانال کلسیم، PGE1، افزایش عمق بیهوشی توسط داروهای مختلف و نیز استفاده از بیهوشی رژیونال (اسپینال و اپیدورال) می باشد اما کلونیدین خوراکی تا به حال در لیست این داروها قرار نگرفته است. البته در کتابها و مقالات بیهوشی از این دارو به عنوان یک پیش داروی مناسب بیهوشی نام برده شده است. (۱، ۳، ۴، ۵).

کلونیدین آگونیست انتخابی گیرنده آلفا ۲ - آدرنژیک است که از طریق مرکزی باعث کاهش فعالیت سیستم سمپاتیك و از طریق محیطی نیز باعث کاهش آزادسازی پرسیناپتیك نورایی نفرین در رسپتورهای آلفا ۲ - در هر تحریك سمپاتیك شده و به این طریق علاوه بر کاهش پاسخهای سیستم اعصاب خودکار (شامل افزایش فشار خون، تعداد ضربان قلب و آزادی کاتکول آمینها) باعث ایجاد آرامش و کاهش تحریك بیمار توسط اتوباسیون تراشه و عمل جراحی می شود (۱، ۳).

نداشته که بدلیل اقدامات مرحله بندی شده جهت پائین آوردن فشار خون متوسط (در صورت لزوم) می باشد.

از میان عوارض دارو (جدول ۱) تفاوت آریتمی در ۴ گروه از نظر آماری معنی دار نیست ( $P.V=0.933$ ). مشابه بودن آریتمی در گروه بدون دارو و گروه های تحت درمان با داروی کلونیدین می تواند به این علت باشد که در گروه بدون دارو کلونیدین جهت پائین آوردن فشار خون در حد مطلوب مجبور به استفاده از دوزهای بالاتر هالوتان، مخدر و نهایتاً نیتروگلیسرین بوده ایم و آریتمی از عوارض هالوتان و نیتروگلیسرین نیز می باشد (همانند کلونیدین). هالوتان و مخدر مانند کلونیدین باعث برادیکاردی می شوند اما به میزان کمتر و برادیکاری عارضه شایع کلونیدین می باشد و تفاوت برادیکاردی نیز از نظر آماری معنی دار می باشد ( $P.V=0.017$ ). تفاوت خشکی دهان و کاهش شدید فشارخون از نظر آماری معنی دار بوده و قابل توجه می باشد و در گروه C این عوارض بطور قابل ملاحظه ای افزایش داشته است ( $P.V=0.000$ ) و ( $P.V=0.003$ ) که قابل پیش بینی می باشد زیرا خشکی دهان از عوارض کلونیدین بوده و افت فشار خون نیز از اثرات درمانی کلونیدین می باشد.

با توجه به جدول (۲) نیاز به اقدامات مرحله بندی شده جهت پائین آوردن فشارخون در حین عمل در ۴ گروه به این صورت بوده است که نیاز به افزایش دوز هالوتان و مخدر در گروه D نسبت به بقیه گروهها بخصوص گروه C بسیار زیاد بوده و از نظر آماری معنی دار می باشد. ( $P.V=0.000$ ) که این دال بر مؤثر بودن کلونیدین بخصوص در دوزهای بالا جهت کاهش فشار خون حین عمل می باشد. نیاز به تجویز مخدر و نیتروگلیسرین نیز در گروه D نسبت به بقیه گروهها افزایش داشته و این افزایش از نظر آماری معنی دار می باشد. ( $P.V=0.011$ ) و ( $P.V=0.01$ ) که مؤید تأثیر مثبت کلونیدین می باشد. طول زمان عمل جراحی و ریکاوری در ۴ گروه تفاوت چندانی با هم نداشته و طولانی شدن ریکاوری در گروه C از نظر آماری معنی دار نمی باشد ( $P.V=0.05$ ) (جدول ۳). هیچ مورد کریز فشارخون در ۴ گروه مشاهده نشد.

حدود ۳ دقیقه بیماران با اکسیژن و هالوتان ۱/۵ درصد با ماسک ونتیله شده و سپس لوله گذاری تراشه انجام می شد. در طول عمل بیهوشی با  $0.5\% N_2O + 0.5\% O_2 + 1/8$  هالوتان ۰ درصد و تکرار پاولن هر یک ساعت به میزان ۱/۴ دوز اولیه ادامه می یافت. وضعیت تمام بیماران بصورت ۱۵ درجه سر بالا بود. بیماران تحت تهویه کنترل با  $T.V=10$  cc/kg و  $R.R=12$  /min بودند. در حین عمل در صورت بالا بودن فشارخون (سیستول بیشتر از ۱۰۰ - ۹۰ میلیمترجیوه) با استفاده از ابتدا افزایش درصد هالوتان به ۲ برابر، سپس در صورت عدم افت مناسب فشار خون تکرار یک دوز مخدر (فتانیل ۱ mcg/kg) و در مرحله بعدی نهایتاً انفوزیون وریدی نیتروگلیسرین با دوز حداکثر ۱ mcg/kg / ۵ min سعی در رساندن فشارخون تا حد سیستول ۸۰ mm.Hg یا متوسط ۵۵ mm.Hg می شد. در تمام بیماران فشار خون و تعداد ضربان قلب قبل از مصرف کلونیدین، قبل از بیهوشی، حین بیهوشی، در ریکاوری و تا ۶ ساعت بعد از مصرف کلونیدین در پرسشنامه ثبت می شد.

عوارض دارو شامل خشکی دهان، افزایش طول ریکاوری بیش از ۱۵ دقیقه، کاهش شدید فشار خون که نیازمند درمان فوری باشد، کریز فشارخون بعد از عمل و آریتمی در پرسشنامه ثبت می شد. نیاز یا عدم نیاز بیمار در حین عمل به اقدامات اضافی مرحله بندی شده (سه اقدام ذکر شده) جهت پائین آوردن فشارخون نیز ثبت می شد.

در نهایت نتایج بدست آمده یا استفاده از آزمونهای آماری آنالیز واریانس و کای اسکوار مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت.

#### نتایج

از بین ۱۰۶ بیمار ۶۲ نفر مذکر (۵۸/۵٪) و ۴۴ نفر مؤنث (۴۱/۵٪) بوده و همگی در محدوده سنی ۵۰-۱۵ سال (۲۴-۱۵ سال ۵۲ نفر (۴۹٪) و ۵۰-۲۵ سال ۵۴ نفر (۵۱٪) بودند. جنسیت و سن در گروه یکسان بوده و اختلاف معنی دار آماری در میان گروهها وجود نداشت ( $P.V=0.902$ ,  $P.V=0.823$ ). فشار خون متوسط در مراحل مختلف در ۴ گروه تفاوت چندانی

جدول (۱): مقایسه عوارض دارو در چهار گروه مورد مطالعه

کاهش شدید فشارخون		آریتمی		خشکی دهان		برادیکاردی		تعداد موارد	عوارض گروه
۲۰	۵	۴	۱	۴۴	۱۱	۴	۱	۲۵	A ۲-۳ µg/kg
۴۰	۱۰	۸	۲	۴۸	۱۲	۱۶	۴	۲۵	B ۴-۵ µg/kg
۵۶	۱۴	۸	۲	۸۴	۲۱	۳۶	۹	۲۵	C ۶-۷ µg/kg
۶/۵	۲	۶/۵	۲	۰	۰	۳/۲	۱	۳۱	D بدون دارو
P=0.0003		P=0.923		P=0.000		P=0.017		Pvalue	

برادیکاردی، خشکی دهان و کاهش شدید فشار خون در چهار گروه تفاوت واضح آماری داشته و در گروه C این عوارض بطور قابل ملاحظه ای افزایش داشته است. اما تفاوت آریتمی از لحاظ آماری معنی دار نیست.

جدول (۲): توزیع فراوانی نیاز به افزایش دوز هالوتان - مخدر و تجویز نیتروگلیسرین در چهار گروه مورد مطالعه

انفوزیون نیتروگلیسرین		افزایش دوز مخدر		افزایش دوز هالوتان		تعداد موارد	دوز دارو	گروه
۱۲	۳	۳۲	۸	۴۸	۱۲	۲۵	۲-۳ µg/kg	A
۱۶	۴	۱۲	۳	۲۸	۷	۲۵	۴-۵ µg/kg	B
۰	۰	۰	۰	۸	۲	۲۵	۶-۷ µg/kg	C
۳۲/۲	۱۰	۸۰/۶	۲۵	۹۶/۸	۳۰	۳۱	بدون دارو	D
P=0.011		P=0.011		P=0.000		Pvalue		

نیاز به افزایش دوز هالوتان و مخدر انفوزیون نیتروگلیسرین در گروه D نسبت به بقیه گروه ها بخصوص گروه C بسیار زیاد بوده و از لحاظ آماری معنی دار می باشد.

جدول ۳: طول زمان عمل جراحی و ریکاوری در چهار گروه مورد مطالعه

طول مدت ریکاوری			طول مدت عمل جراحی			زمان گروه
S.D	مدت به دقیقه	تعداد	S.D	مدت به دقیقه	تعداد	
۴/۴	۱۱/۵	۲۵	۳۶/۳	۱۱۴/۶	۲۵	A ۲-۳ µg/kg
۵/۴	۱۳/۹	۲۵	۳۶/۶	۱۲۴/۴	۲۵	B ۴-۵ µg/kg
۵	۱۴/۲	۲۵	۵۰/۲	۱۴۵	۲۵	C ۶-۷ µg/kg
۴/۲	۱۲/۳	۳۱	۳۵/۴	۱۱۶/۹	۳۱	D بدون دارو

طول زمان عمل و ریکاوری در چهار گروه تفاوت چندانی ندارد. ریکاوری در گروه C نسبت به بقیه گروه ها کمی طولانی شده که از نظر آماری معنی دار نمی باشد. (P.V > 0.050)

## بحث

در مطالعه Matot در سال ۲۰۰۰ نیز تاثیر کلونیدین خوراکی به عنوان پیش داروی بیهوشی بر ثبات فشارخون و تعداد ضربان نبض در حین عمل جراحی برونکوسکپی مورد بررسی قرار گرفته است. دوز کلونیدین ۱۵۰ و ۳۰۰ mcg بوده است که با پلاسبو مقایسه شده است و نتیجه گرفته اند که با دوز ۱۵۰ mcg می توان ثبات همودینامیک را در حین برونکوسکپی حفظ کرد بدون آنکه افت قابل توجه فشارخون داشته باشیم در صورتیکه با دوز ۳۰۰ mcg مواردی از هیپوتانسیون شدید دیده شده است که نیاز به درمان داشته است<sup>(۱۱)</sup>. همانند مطالعه ما دوز بالاتر کلونیدین باعث افت بیشتر فشار خون شده است. البته دوز ۳۰۰ mcg تقریباً در یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی معادل همان ۲-۳ mcg / kg بوده و دوز ۱۵۰ mcg معادل ۳-۴ mcg / kg در یک فرد بالغ می باشد.

در مطالعه حاضر تجویز کلونیدین خوراکی با سه دوز متفاوت (۲-۳ mcg / kg ، ۴-۵ ، ۶-۷) یک ساعت قبل از بیهوشی در بیمارانیکه تحت اعمال جراحی آندوسکپی بینی ، تمپانوماستوئید کتومی و سیتوپلاستی قرار گرفته اند بررسی شد و با توجه به نتایج حاصله از این مطالعه و مطالعات مشابه با تجویز کلونیدین خوراکی قبل از عمل میتوان یک هیپوتانسیون مطلوب بدون ایجاد عارضه جانبی مهم در حین عمل ایجاد کرد. علاوه بر این نیاز به اقداماتی نظیر افزایش دوز هالوتان ، مخدر و استفاده از T N G جهت کاهش مطلوب فشارخون در حین عمل نیز با افزایش دوز مصرفی کلونیدین کاهش می یابد .

دوز مناسب توصیه شده ۴-۵ mcg / kg می باشد که با این میزان یک اثر مطلوب دارویی (هیپوتانسیون مطلوب) بدون عوارض جانبی (برادیکاردی ، آریتمی ، کریز فشارخون و افت شدید فشارخون) و فقط خشکی دهان خواهیم داشت.

کاهش فشارخون تا حد سیستول ۸۰ mm Hg (یا متوسط ۵۰ mmHg) یکی از روشهای مؤثر در کاهش خونریزی حین عمل می باشد. در بعضی از اعمال جراحی از جمله جراحی های میکروسکپی گوش و حلق و بینی با ایجاد هیپوتانسیون خونریزی محل عمل کاهش می یابد و در نتیجه شرایط بهتری برای جراحی فراهم می شود<sup>(۱)</sup>. کلونیدین آگونیست انتخابی گیرنده آلفا - ۲ آدرنرژیک است که از طریق مرکزی باعث کاهش فعالیت سمپاتیک و از طریق محیطی نیز باعث کاهش آزادی نوراپی نفرین می شود<sup>(۱)</sup>. در مقالات بسیاری خواص کلونیدین مورد مطالعه قرار گرفته است.

برخی مطالعات گزارش نموده اند که کلونیدین باعث کاهش مصرف گازهای استنشاقی بیهوشی و افزایش عمق بیهوشی در حین عمل جراحی شده است<sup>(۵،۴،۳)</sup>. در بعضی از مطالعات هم نشان داده شده است که استفاده از کلونیدین به عنوان پیش دارو باعث ثبات بیشتر همودینامیک در حین عمل جراحی شده است<sup>(۹،۷،۶،۳)</sup> همچنین نشان داده شده است که استفاده از کلونیدین درد بعد از عمل را نیز کاهش می دهد<sup>(۸،۹)</sup>.

در مطالعه ای که Murakami و همکارانش در سال ۱۹۹۹ انجام داده اند مصرف کلونیدین خوراکی به عنوان پیش داروی بیهوشی باعث کاهش نیاز به PGE1 در طول بیهوشی شده است (در این مطالعه از PGE1 جهت کاهش فشارخون حین عمل استفاده شده است). در این مطالعه کلونیدین با دوزهای ۷۵ و ۱۵۰ میکروگرم با پلاسبو مقایسه شده است و به این نتیجه رسیده اند که هر چه دوز کلونیدین بالاتر باشد میزان نیاز به PGE1 جهت کاهش فشارخون در حین بیهوشی کمتر است<sup>(۱۰)</sup>. در مطالعه ما نیز به این نتیجه رسیدیم که با دوز بالاتر کلونیدین ، نیاز به اقدامات دیگر دارویی جهت کاهش فشار خون کمتر است.

**References**

- 1 - Miller Ronald , Anaesthesia Fifth Edition , 2000, Vol 1: 554: 1470-1490.
- 2- Robert K.Stoelting , *Anaesthesia and Co-Existing Disease* , Third Edition , 1993: 83
- 3 - Howie MB Hiestand Dc,Jopling MW. *Effect of oral clonidine premedication on anesthetic requirement hormonal responses, hemodynamics,and recovery in coronary artery bypass graft surgery patients*, Anesth. 1996 Jun. 8(4): 263 – 272
- 4 - Bloor Bc, Flank W E. *Reduction in halothan anesthetic requirement by clonidine an alpha – adrenergic*. Anesth Analg. 1982 ch. 61: 741 - 745
- 5 - Kauknes S. Pyykkok. *The potentition of halothen anesthesia by clonidin Acta*. Anesthesiol 1979, ch. 29,:107 – 111
- 6 - Matot I, Kurasy. Kramer MR: *Effects of clonidine premedication on haemodynamic responses to fiberoptic bronchoscopy*, Related Articles Anaesthesia zolo Mar 55 (3): 269 –74
- 7 - M. P. Zolanardo M.O. A. Zollinger M.D.; *Preoperative intravenous clonidine blunts hemodynamic responses due to endotracheal intubation and emergence from Anesthesia*; Anesthesiology Sep. 1998, V. 89, N. 3A: Az19
- 8 - Mikawa K. Nishina K., *Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children* Aanesth. Analg. 1996, Feb: 82 2) 225 – 230
- 9 - Sung CS. Lin SH,Chan KH,Chang. WK. *Effects of oral clonidine premedication on perioperative hemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy*: Acta Anaesthesial sin 2000 Mar.; 38 (1): 23 – 9
- 10 - Murakami Kimammoto T.Kitat; *Oral clonidine reduces the requirement of prostaglandin E1 for induced hypotention* Canj Anasesth 1999, Nov; 46 1): 1043 – 47
- 11 - Matot I, Sichel. J Y, Yofev, Gozal Y. *The effect of clonidine premedication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy and rigid bronchoscopy*: Anesth Analg 2000, Oct. 91 (4): 828 – 833.