

## تأثیر پریمدیکاسیون کلونیدین خوراکی بر تغییرات فشارخون و ضربان قلب هنگام اینداکشن بیهوشی

محمد علیپور\*

علی محمد حسن زاده - سید رضا مظلوم\*

لارنگوسکوپ و لوله گذاری تراشه که یکی از راه های مطمئن حفظ راه هوایی حین بیهوشی و عمل جراحی می باشد، می تواند از طریق تغییر در ضربان قلب و فشارخون، وضعیت همودینامیک بیماران را بر هم زند. اتخاذ تدابیری برای پیشگیری یا کاهش این تغییرات، می تواند از عوارض وخیمی همچون ایسکمی قلبی، افزایش فشارخون و نارسایی قلبی جلوگیری کند. لذا این مطالعه به منظور تعیین تأثیر پریمدیکاسیون کلونیدین خوراکی بر تغییرات فشارخون و ضربان قلب هنگام اینداکشن بیهوشی انجام شد. این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی می باشد که بر روی ۱۰۰ بیمار تحت بیهوشی عمومی انجام شد که در کلاس یک بیهوشی بوده و فاقد سابقه بیماری قلبی - عروقی بودند. بیماران بطور تصادفی در دو گروه کلونیدین و شاهد قرار گرفتند. در گروه کلونیدین، بیماران ۱۲۰ - ۹۰ دقیقه قبل از بیهوشی،  $5\mu\text{g/Kg}$  کلونیدین خوراکی دریافت می کردند. فشارخون سیستول، دیاستول و ضربان قلب در دو گروه قبل از اینداکشن بیهوشی و بلافاصله پس از لوله گذاری اندازه گیری می شد. روش بیهوشی در دو گروه یکسان بود. مقادیر تعداد ضربان قلب، فشارخون سیستول، دیاستول و نیز فشار متوسط شریانی که از طریق فرمول محاسبه شده بود، در دو مرحله قبل از اینداکشن و بعد از لوله گذاری در دو گروه شاهد و کلونیدین توسط آزمون آماری تی مستقل و زوج مقایسه شدند. میانگین تعداد ضربان قلب قبل از اینداکشن نسبت به بعد از لوله گذاری در گروه شاهد ۲۹/۱ درصد و در گروه کلونیدین ۱۴/۰ درصد افزایش نشان می داد. در مورد فشارخون سیستول، میزان افزایش در گروه شاهد و کلونیدین به ترتیب ۲۰/۳ درصد و ۹/۴ درصد، فشارخون دیاستول ۱۱/۴ درصد، ۶/۴ درصد و فشار متوسط شریانی ۱۵/۲ درصد و ۷/۶ درصد بود. در تمام این شاخص ها آزمون آماری تی، میزان). هر افزایش را در گروه معنی دار نشان می دهد ( $P < 0.05$ ) چند در هر گروه، شاخص های نبض، فشارخون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی در مرحله بعد از لوله گذاری نسبت به قبل از اینداکشن افزایش نشان می دهد اما میزان این افزایش در بیمارانی که کلونیدین دریافت کرده بودند بطور متوسط نصف بیمارانی بود که این دارو را مصرف نکرده بودند. با توجه به نتایج مثبت کلونیدین بر تغییرات همودینامیک پس از لوله گذاری و نیز با توجه به اینکه عارضه جانبی در اثر مصرف دارو ملاحظه نشد، استفاده از این دارو به عنوان پریمدیکاسیون بخصوص در بیماران مستعد تغییرات همودینامیک، توصیه می شود.

واژه های کلیدی: کلونیدین؛ اینداکشن بیهوشی؛ فشارخون؛ ضربان قلب.

\*متخصص بیهوشی بیمارستان قائم

\*اعضای هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## مقدمه

برقراری راه‌هوایی و تهویه مناسب ریه‌ها، یکی از اعمال ضروری در حین اعمال جراحی می‌باشد. در این میان، یکی از مطمئن‌ترین و رایج‌ترین روش‌های حفظ راه‌هوایی، انجام لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری تراشه است. با این وجود، لوله‌گذاری عوارضی به دنبال دارد که یکی از رایج‌ترین آن‌ها تغییرات همودینامیک ناشی از افزایش ضربان قلب و فشارخون می‌باشد که در اثر تحریک سیستم سمپاتیک بوجود می‌آید. این تغییرات معمولاً گذرا بوده و در افراد سالم تحمل می‌شوند اما در برخی بیماران از جمله بیماران با سابقه فشارخون، بیماری‌های ایسکمیک قلبی و آنوریسم عروقی، ممکن است این تغییرات منجر به عوارض وخیمی از قبیل ایسکمی، نارسایی قلبی یا پارگی آنوریسم شود (۱). لذا اتخاذ تدابیری برای جلوگیری یا به حداقل رساندن تغییرات همودینامیک ناشی از لوله‌گذاری ضروری می‌نماید. برای این کار راه‌های مختلفی آزمایش شده‌اند که یکی از آنها استفاده از دارو می‌باشد که آگونیست‌های رسپتورهای آلفا دو از آن جمله‌اند. این داروها اثرات وابسته به دوزی در بیهوشی ایجاد می‌کنند که شامل اثرات سداتیو، رفع اضطراب، کاهش ترشحات، بی‌دردی و کاهش نیاز به مخدر می‌باشد (۲). خصوصیات آنستتیک داروهایی که غلظت‌های مغزی نور آدرنالین را در انسان کاهش می‌دهند، در سال ۱۹۶۸ توسط میلر و همکاران توصیف شد. آنها دریافتند که کاهش MAC از طریق راه‌هایی مربوط به کاهش فعالیت نورآدرنژیک مغز می‌باشد اما درک نکردند که اثرات متیل دوپا توسط متابولیت آن یعنی آلفامیل نورآدرنالین ایجاد شده بود و اکنون بعنوان یک آگونیست ضعیف رسپتور آلفا دو شناخته می‌شود (۱). پیکوو کاناکینین (۱۹۹۶) نشان دادند که کلونیدین MAC هالوتان را کاهش می‌دهد و پیشنهاد کردند که مکانیسم عمل بواسطه کاهش فعالیت نور آدرنژیک مرکزی است (۳).

با توجه به اثرات شناخته شده و مثبت کلونیدین در بیهوشی، چنانچه این دارو بتواند تغییرات ضربان قلب و فشارخون ناشی از لوله‌گذاری را نیز تعدیل کند، می‌تواند بعنوان پریمدیکاسیون بیهوشی بکار رود. لذا این مطالعه به منظور تعیین تأثیر کلونیدین بر تغییرات نبض و فشارخون هنگام اینداکشن بیهوشی انجام شد.

## روش پژوهش

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی<sup>۱</sup> است که بر روی ۱۰۰ بیمار تحت بیهوشی عمومی انجام شده است. این بیماران در کلاس یک بیهوشی بوده و سابقه بیماری قلبی، فشارخون، بیماری عصبی، مصرف سیگار، مواد مخدر، الکل و دارو نداشتند. بیماران بطور تصادفی (یک در میان) در دو گروه مساوی شاهد و کلونیدین قرار گرفتند. بیماران گروه شاهد بعد از ورود به اتاق عمل، ۵ دقیقه روی تخت استراحت کامل کرده و طی این مدت هیچ‌گونه تحریکی از قبیل رگ‌گیری انجام نمی‌شد. بعد از این مدت فشارخون سیستول و دیاستول توسط دستگاه فشارسنج جیوه‌ای و ضربان قلب از طریق نبض رادیال با ثانیه شمار ساعت در وضعیت خوابیده به پشت اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. پس از القاء بیهوشی و انجام لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری، مجدداً به همان روش فشارخون و ضربان قلب اندازه‌گیری و ثبت می‌گردید. فشار متوسط شریانی<sup>۲</sup> نیز از طریق فرمول  $MAP = (SBP + 2DBP) / 3$  محاسبه می‌گردید. در گروه کلونیدین، بیماران ۱۲۰-۹۰ دقیقه قبل از ورود به اتاق عمل قرص کلونیدین خوراکی با دوز ۵ میکروگرم به ازای کیلوگرم وزن بدن دریافت می‌کردند. اندازه‌گیری فشارخون و نبض در این گروه دقیقاً همانند گروه شاهد و در همان زمان‌ها انجام می‌شد. در هر دو گروه، بیمارانی که مشکل راه‌هوایی داشته و زمان لارنگوسکوپی و انتوباسیون آنها بیش از ۲۰ ثانیه طول می‌کشید، از مطالعه حذف می‌شدند. نوع بیهوشی در هر دو گروه یکسان

1 . Randomized clinical Trial

2 . Mean Arterial Blood Pressure

و به این صورت بود که ابتدا فنتانیل با دوز ۳ میکروگرم به ازای هر کلیوگرم وزن تجویز می‌شد؛ سپس تیوپنتال به میزان ۶ - ۴ میلی‌گرم به ازای کلیوگرم وزن و اسکولین به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای کلیوگرم وزن جهت اینداکشن از طریق وریدی با سرعت یکسان تزریق می‌گردید. همچنین قبل از اینداکشن، هر دو گروه ۷ - ۵ میلی‌لیتر رینگرلاکتات به ازای هر کلیوگرم وزن انفوزیون می‌شد. برای جلوگیری از تأثیر عوامل مداخله‌گر، از روش یک سو کور<sup>۱</sup> استفاده شد به این صورت که فردی که فشارخون و نبض را اندازه‌گیری کرده و نیز لوله‌گذاری را انجام می‌داد، از اینکه بیمار در کدام گروه قرار دارد مطلع نبود.

برای مقایسه میانگین فشارخون و تعداد نبض دو گروه در هر یک از مراحل قبل از اینداکشن و بعد از لوله‌گذاری از آزمون آماری تی مستقل<sup>۲</sup> و برای مقایسه میانگین فشارخون در دو مرحله در هر یک از گروه‌ها، از آزمون آماری تی زوج<sup>۳</sup> استفاده شد.

## یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه در رده سنی ۱۵ تا ۵۵ سال با میانگین  $35/0 \pm 15/0$  سال بودند. میانگین ضربان قلب در مرحله قبل از اینداکشن در گروه شاهد  $77/0 \pm 5/5$  بار در دقیقه و در گروه کلونیدین  $66/9 \pm 7/4$  بار در دقیقه بود که آزموی آماری تی مستقل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان می‌دهد ( $P < 0/01$ ). در مرحله بعد از لوله‌گذاری، میانگین ضربان قلب در گروه شاهد  $99/4 \pm 7/5$  و در گروه کلونیدین  $76/0 \pm 5/0$  بار در دقیقه بود که آزمون تی مستقل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان داد ( $P < 0/01$ ). همچنین نتیجه آزمون تی زوج نشان داد که میانگین ضربان نبض قبل از اینداکشن و بعد از لوله‌گذاری در گروه شاهد ( $P < 0/01$ ) و کلونیدین ( $P < 0/05$ ) تفاوت معنی‌داری داشته و در هر دو گروه افزایش یافته است؛ اما میزان افزایش در گروه شاهد بیشتر از گروه کلونیدین بوده است ( $29/1$  درصد در برابر  $14$  درصد).

میانگین فشارخون سیستول در مرحله قبل از اینداکشن در گروه شاهد  $121/6 \pm 20/5$  میلی‌متر جیوه و در گروه کلونیدین  $109/8 \pm 20/0$  میلی‌متر جیوه بود که آزمون آماری تی مستقل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان می‌دهد ( $P = 0/004$ )، در مرحله بعد از لوله‌گذاری، میانگین فشارخون سیستول در گروه شاهد  $146/2 \pm 25/0$  میلی‌متر جیوه و در گروه کلونیدین  $120/1 \pm 31/5$  میلی‌متر جیوه بود که آزمون تی مستقل این تفاوت را معنی‌دار نشان می‌دهد ( $P < 0/01$ ). همچنین نتیجه آزمون آماری تی زوج نشان داد که میانگین فشارخون سیستول قبل از اینداکشن و بعد از لوله‌گذاری در گروه شاهد ( $P < 0/01$ ) و کلونیدین ( $P < 0/01$ ) تفاوت معنی‌داری دارد و در هر دو گروه افزایش یافته است؛ اما میزان افزایش در گروه شاهد ( $20/3$  درصد) بیشتر از گروه کلونیدین ( $9/4$  درصد) بوده است. میانگین فشارخون دیاستول در مرحله قبل از اینداکشن در گروه شاهد  $80/5 \pm 15/2$  میلی‌متر جیوه و در گروه کلونیدین  $78/1 \pm 13/5$  میلی‌متر جیوه بود که آزمون آماری تی مستقل تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نمی‌دهد ( $P = 0/406$ ). در مرحله بعد از لوله‌گذاری، میانگین فشارخون دیاستول در گروه شاهد  $89/7 \pm 16/5$  میلی‌متر جیوه و در گروه کلونیدین  $83/1 \pm 16/5$  میلی‌متر جیوه بود که آزمون آماری تی مستقل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان نمی‌دهد ( $P = 0/055$ ). همچنین نتیجه آزمون آماری تی زوج نشان داد که میانگین تغییر فشارخون دیاستول قبل از اینداکشن و بعد از لوله‌گذاری در هر دو گروه افزایش یافته است؛ اما این افزایش در گروه شاهد ( $11/4$  درصد) بیشتر از گروه کلونیدین ( $6/4$  درصد) بوده است.

1 . Bind

2 . Independen T-test

3 . Paired T-test

میانگین فشارخون متوسط شریانی در مرحله قبل از اینداکشن در گروه شاهد  $94/3 \pm 10/5$  میلی‌متر جیوه و در گروه کلونیدین  $88/7 \pm 10/2$  میلی‌متر جیوه بود که آزمون آماری تی مستقل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان می‌دهد ( $P=0/009$ ). در مرحله بعد از لوله‌گذاری میانگین فشار متوسط شریانی در گروه شاهد  $108/5 \pm 12/6$  و در گروه کلونیدین  $95/4 \pm 9/2$  میلی‌متر جیوه بود که آزمون تی مستقل تفاوت معنی‌داری را بین این دو نشان می‌دهد ( $P < 0/01$ ). همچنین نتیجه آزمون تی زوج نشان داد که میانگین فشار متوسط شریانی قبل از اینداکشن و بعد از لوله‌گذاری در گروه شاهد ( $P < 0/1$ ) و گروه کلونیدین ( $P < 0/05$ ) تفاوت معنی‌داری دارد و در هر دو گروه افزایش یافته است؛ اما میزان افزایش در گروه شاهد  $15/2$  درصد) بیشتر از گروه کلونیدین ( $7/6$  درصد) است.

جدول ۱: مقایسه مقادیر تعداد نبض، فشارخون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی در مراحل قبل و بعد از

لوله‌گذاری در دو گروه شاهد و کلونیدین

| گروه                        | شاهد             |                   | کلونیدین   |                  | شاخص همودینامیک<br>ضربان قلب (b/min) |
|-----------------------------|------------------|-------------------|------------|------------------|--------------------------------------|
|                             | قبل از اینداکشن  | بعد از لوله‌گذاری | درصد تغییر | قبل از اینداکشن  |                                      |
| فشارخون سیستول<br>(mmHg)    | $121/6 \pm 20/5$ | $146/2 \pm 25/0$  | ۲۰/۳       | $109/8 \pm 20/0$ | $120/1 \pm 31/5$                     |
| فشارخون دیاستول<br>(mmHg)   | $80/5 \pm 15/2$  | $89/7 \pm 16/5$   | ۱۱/۴       | $78/1 \pm 13/5$  | $83/1 \pm 16/5$                      |
| فشار متوسط شریانی<br>(mmHg) | $94/3 \pm 10/5$  | $108/5 \pm 12/6$  | ۱۵/۲       | $88/7 \pm 10/2$  | $95/4 \pm 9/2$                       |
| ضربان قلب (b/min)           | $77/0 \pm 5/5$   | $99/4 \pm 7/5$    | ۲۹/۱       | $66/9 \pm 4/7$   | $76/0 \pm 5/0$                       |
| درصد تغییر                  |                  |                   |            |                  | ۱۴/۰                                 |

## بحث

در این مطالعه، دو گروه شاهد و کلونیدین بطور تصادفی انتخاب شده بودند و نیز طبق آزمون‌های آماری، از نظر متغیرهای سن، جنس و بیماری زمینه‌ای همگن بودند، لذا تفاوت‌های مشاهده شده در ضربان قلب و فشارخون را می‌توان به تأثیر کلونیدین نسبت داد. نتایج این پژوهش نشان داد که میزان ضربان قلب، فشارخون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی در مرحله قبل از اینداکشن در گروه کلونیدین کمتر از گروه شاهد بوده است که بجز در مورد فشارخون دیاستول، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. از آنجا که بیماران، کلونیدین را ۹۰ الی ۱۲۰ دقیقه قبل از اینداکشن دریافت می‌کردند و سطح پلاسمایی کلونیدین ظرف ۶۰ تا ۹۰ دقیقه پس از مصرف خوراکی به حداکثر خود می‌رسد (۴)، لذا می‌توان این تفاوت را نیز مربوط به اثر کلونیدین دانست. کلونیدین بواسطه اثرات آگونیستی آلفا دو، هم از طریق اثرات مستقیم قلبی - عروقی و هم از طریق غیر مستقیم با کاهش اضطراب و درد، می‌تواند ضربان قلب و فشارخون را کاهش دهد (۵). از آنجا که با وجود مصرف کلونیدین، میانگین هر چهار شاخص تعداد نبض، فشارخون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی در محدوده طبیعی قرار دارد، لذا می‌توان گفت مصرف کلونیدین، اثرات قلبی و عروقی خطرناکی در بیماران قبل از عمل ایجاد نمی‌کند و از این جهت برای این بیماران قابل استفاده می‌باشد.

اما در مورد مقادیر شاخص‌های مورد مطالعه در مرحله بعد از لوله‌گذاری هر چند در هر دو گروه، این مقادیر افزایش پیدا کرده‌اند اما درصد افزایش در گروه کلونیدین به مراتب کمتر از گروه شاهد بوده است بطوری که در گروه کلونیدین بین ۶/۴ تا ۱۴ درصد افزایش داشته است؛ اما در گروه شاهد میزان افزایش بین ۱۱/۴ تا ۲۹/۱ درصد بوده است. به عبارت دیگر، افزایش شاخص‌ها در بیمارانی که کلونیدین دریافت کرده بودند، تقریباً نصف بیمارانی بود که این دارو را دریافت نکرده بودند. به نظر می‌رسد کلونیدین با تحریک گیرنده‌های آلفا۱ و آلفا۲، موجب کاهش پاسخ‌های همودینامیک ناشی از لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری می‌شود (۶). این اثرات موجب پایداری همودینامیک حین عمل جراحی می‌شود که به نوبه خود از عوارض قلبی - عروقی لوله‌گذاری می‌کاهد (۵).

بررسی شاخص‌های مورد مطالعه در مرحله بعد از لوله‌گذاری در بیمارانی که کلونیدین دریافت نکرده‌اند، نشان می‌دهد که میانگین فشارخون سیستول آنها در محدوده غیرطبیعی قرار داشته و مقایسه تعداد ضربان قلب، فشار دیاستول و متوسط شریانی هم بسیار نزدیک به محدوده غیرطبیعی است. این یافته‌ها مؤید این مطلب است که عدم استفاده از کلونیدین، حتی بیمارانی را که در مرحله قبل از اینداکشن وضعیت همودینامیک طبیعی داشته‌اند، در مرحله بعد از لوله‌گذاری در معرض خطر تغییرات خطرناک همودینامیک قرار می‌دهد. نتایج مطالعه فلاک و همکاران (۱۹۹۸) هم نشان دهنده آن است که استفاده از کلونیدین در بیماران جراحی قلب باز، موجب پایداری همودینامیک حین عمل جراحی می‌شود (۷). در این مطالعه، بیشترین میزان تغییرات در هر دو گروه مربوط به تعداد ضربان قلب و کمترین تغییرات مربوط به فشارخون دیاستول بوده است. از آنجایی که نوسانات ضربان قلب، سریع‌تر از فشارخون بوده و به نوعی خود، زمینه‌ساز تغییرات فشارخون می‌باشد، می‌توان زیاد بودن تغییرات آن را توجیه کرد. از طرفی، چون کمترین مقدار در بین چهار شاخص مورد مطالعه، مربوط به فشارخون دیاستول می‌باشد، احتمالاً نوسان کمتر آن هم می‌تواند به همین علت باشد. در عین حال، نیاز به مطالعات بیشتر در این مورد وجود دارد.

در مجموع با توجه به اثرات مثبت همودینامیکی کلونیدین و عدم بروز عارضه خاص که در این مطالعه به آن رسیدیم و از طرفی، سایر اثرات مثبت کلونیدین که در مطالعات دیگر مشخص شده است از قبیل کاهش اضطراب، درد، نیاز به داروهای بیهوشی و کوتاه شدن دوره و نتیلاسیون، اکستوبه کردن سریع‌تر بیمار و کاهش لرز، توصیه می‌شود این دارو به عنوان پریمدیکاسیون قبل از بیهوشی بکار رود.

## تقدیر و تشکر

از کلیه همکاران اتاق عمل و بخش‌های جراحی بیمارستان قائم و معاونت محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه که در تهیه این مقاله نهایت همکاری را نمودند، تشکر و قدرانی بعمل می‌آید.

## Abstract

### ***The Effect of Oral Clonidine Premedication on Blood Pressure and Pulse Rate in Anesthetic Induction***

Laryngoscopy and tracheal intubation is one of the safe methods of preserving the airway during surgery but it can disturb the hemodynamic status of patients through changing blood pressure and heartbeat rate. This study is conducted to explore possible ways of preventing or reducing those changes to avoid ischemia, high blood pressure and heart failure. This clinical trial randomly involved 100 cases under general anaesthesia in Class I surgery with no history of CVD. They were randomly assigned into clonidine - taking and control groups. In the former, 90 - 120 minutes before anesthesia, 5 Mg/Kg oral clonidine was given to the patients. Their systolic, diastolic Bp and heartbeat were measured before induction and immediately after intubation. Anesthesia method was the same for both groups. The obtained measurements were compared using independent and paired t-test. Mean heartbeat rate before induction in case and control groups were enhanced by 29.1% and 14% respectively after intubation. Systolic BP (clonidine 20.3% and control 9.4%), diastolic BP (clonidine 11.4% and control 6.4%) and mean arterial BP (15.2% and 7.6%) also had increased and the increase rates were significant in both 6 groups ( $P < 0.05$ ). Although we experienced significant increases in the rate of pulse, systolic and diastolic and mean arterial blood pressure after intubation, the increase rate in clonidine-taking group was half the rate of increase in the control group. We recommend clonidine as premedication particularly in patients susceptible to hemodynamic changes.

**Key Words:** *Clonidine ; Induction ; Blood pressure ; HeartBeat.*

## منابع

1. Miller RD, Stoelting Rk. Basics of Anesthesia New York: Churchill liv, 2000.
2. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of THERAPEUTICS. 2001. JOEL G. HARDMEN
3. ANESTHESIA for the CARDIO patient 2002 christopher S. Trios nos M.D. Philadelphia: Nosby.
4. Bettram G. & Katzung S. Basic Pharmacology. Philadelphia: WB. Saunders, 1999. 5. Collins, L.& Vincent J. Principles of Anesthesiology. Philadelphia: WB. Sunders., 1997.
6. International practice of anesthesia. 1996 cedric prys - Roberts, Burnell - R. Brown BUTTER WORTH - HEING MENN OXFORD
7. Flack, J et al. Fast recovery of the coronary by - pass patient. Ann thorac surg. 1998: 58: 1792-6.