

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۲، شماره ۷، بهار ۱۳۹۱

بررسی اثر کلونیدین خوراکی در پیشگیری از لرز بعد از بیهوشی

فرساده ایمانی^۱، فرهاد اعتضادی^۲، محمدرضا خواجوی^۲، رضا شریعت‌محزری^۲، اتابک نجفی^۲

۱- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا، بخش بیهوشی

۲- دانشیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا، بخش بیهوشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۲/۱۳

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۱/۲/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۲/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: لرز یکی از مشکلات شایع بعد از بیهوشی می‌باشد. تزریق کلونیدین وریدی شیوه مناسبی جهت کاهش شیوع و شدت لرز بعد از بیهوشی می‌باشد. چون کلونیدین تزریقی عوارضی دارد، در این مطالعه ما تأثیر تجویز کلونیدین خوراکی قبل از بیهوشی بر لرز بعد از بیهوشی را مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بروی ۶۰ بیمار کاندیدای کلسیتکتومی، دو ساعت قبل از بیهوشی، ۰/۲ میلی‌گرم کلونیدین خوراکی به گروه مطالعه و دارونما به گروه شاهد، داده شد. دمای اتاق عمل ۲۳-۲۱ درجه تنظیم شد. لرز بیماران در اتاق ریکاوری با درجه‌بندی خاصی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: توزیع سنی و جنسی گروه‌ها تقریباً یکسان بود. میزان اشباع اکسیژن، نبض، تعداد نبض، فشار متوسط خون و نیز زمان بیدار شدن از بیهوشی در دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در کل ۷۵٪ بیماران دچار لرز بعد از بیهوشی شدند. بین نمره لرز در گروه کلونیدین با دارونما اختلاف معنی‌داری وجود داشت. (کمبود تعداد بیماران دچار لرز شدید در گروه کلونیدین).

نتیجه‌گیری: کلونیدین خوراکی ۰/۲ میلی‌گرم دو ساعت قبل از بیهوشی در پیشگیری از لرز بعد از بیهوشی موثر است.

واژه‌های کلیدی: بیهوشی عمومی، کلونیدین، لرز.

مقدمه

تجویز وریدی کلونیدین بصورت‌های پیش‌داری بیهوشی، علاوه بر بیهوشی عمومی، رژیونال و عمومی ترکیب با اپیدورال^(۹) در اقدامات نورورادیولوژی که بیماران تحت آرام‌بخشی هوشیارانه قرار گرفته اند نیز بکار رفته است و اثرات مفیدش در جلوگیری از لرز دیده شده است^(۱۰). این دارو بصورت وابسته به مقدار، انقباض عروق و آستانه لرز را کاهش می‌دهد^(۱۱) اما تزریق این دارو می‌تواند سبب کاهش نبض، فشار خون و عمیق شدن بیهوشی شود^(۱۲-۱۳). گزارش شده است تجویز خوراکی کلونیدین میزان مصرف مخدر و پاسخ هورمونال را کاهش داده، در عین حال

اثرات مفید کلونیدین خوراکی بصورت پیش‌دارو در بیهوشی مورد مطالعه قرار گرفته است.^(۲-۱) برای مقابله با لرز که یکی از مسائل پس از بیهوشی است، داروها و اقدامات مختلفی بکار رفته است از جمله تجویز وریدی کلونیدین بصورت‌های پیش‌داری بیهوشی، همزمان با القاء بیهوشی و در انتهای عمل می‌باشد^(۳-۶) کلونیدین با مقدار ۱۵۰ میکروگرم وریدی در زمان القاء بیهوشی شیوع لرز و احساس سرما در زمان بیدار شدن را کاهش می‌دهد.^(۷) درحالی‌که بصورت تزریق داخل سخت شامه تأثیری ندارد.^(۸)

ادرس نویسنده مسئول: فرساده ایمانی تهران، میدان امام خمینی، بیمارستان سینا، گروه بیهوشی

ایمیل: imanifar@tums.ac.ir

(۵۰/۵۰) با فلو ۲ لیتر در دقیقه دریافت کردند. بیماران فیلتر حرارت-رطوبت (HME Filter) در سیستم تنفسی نداشتند. در صورتیکه فشار خون متوسط بیمار از ۲۰٪ قبل از عمل بالاتر میرفت آلفنتانیل ۵۰۰ میکروگرم تجویز میشد. در خاتمه بیهوشی، شلی عضلانی بیماران توسط نتوستیگمین ۴۰ میکروگرم بازا هر کیلوگرم وزن بدن و آتروپین ۲۰ میکروگرم بازا هر کیلوگرم وزن بدن خشی شد. دمای اتاق عمل ۲۳-۲۱ درجه تنظیم شد. پوشش بیماران حین عمل مطابق پوششهای متداول بود (surgical drapes). دمای مایعات تجویز شده (وریدی و شستشو جراح) در حد دمای اتاق عمل بود. طی عمل هیچگونه وسیله گرم کننده برای بیماران استفاده نکردیم. در خاتمه بیهوشی در اطاق ریکاوری لرز بیمار توسط معیار^(۱۶) کرسلی-ماهاجان (Crossley&Mahajan) و تعداد نبض، فشار خون متوسط و اشباع اکسیژن نبض (SpO₂) مورد ارزیابی و ثبت شد. در ارزیابی لرز توسط معیار کرسلی-ماهاجان، در عدد صفر بیمار هیچگونه لرزی دیده نمیشود. عدد ۱ بلند شدن موها، عدد ۲ انقباض در یک گروه از عضلات، عدد ۳ انقباض در بیش از یک گروه از عضلات اما در کل بدن (جنرالیزه) نباشد و عدد ۴ لرز تمام بدن (جنرالیزه) دیده میشود. داده-ها در پرسشنامهها درج و خلاصه شد و توسط نرم افزار اسپاس اس ۱۲ تجزیه تحلیل شد. تست X₂ برای برای ارزیابی و مقایسه دادههای کیفی و برای دادههای کمی از تست من ویتنی استفاده کردیم.

یافته‌ها

در گروه‌ها اطلاعات دموگرافیک و مدت زمان جراحی اختلاف معنی داری نداشتند. (جدول ۱) تست X₂ نشان داد میزان افت پالس اکسی متر، تعداد نبض، فشار متوسط خون و نیز زمان بیدار شدن از بیهوشی نیز اختلاف

وضعیت همودینامیک پایدار میماند^(۱۴) همچنین مصرف خوراکی کلونیدین نیاز به مصرف انرژی در حالت استراحت را کاهش میدهد.^(۱۵) در این مطالعه ما تأثیر کلونیدین خوراکی قبل از بیهوشی بر لرز بعد از بیهوشی مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه ۶۰ بیمار ASA کلاس ۱ و ۲ در محدوده سنی ۱۶-۸۰ سال که برای عمل جراحی کلسیستومی باز در لیست عمل قرار گرفته بودند وارد مطالعه شدند. این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در طی یکسال در یک مرکز درمانی تخصصی، فوق تخصصی دانشگاهی انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه سابقه فشار خون بالا (BP>140/95 mmHg) فشار خون سیستولیک کمتر از ۸۰ میلی‌متر جیوه، سابقه ابتلا به امراض قلبی کلیوی کبدی، اعتیاد، مصرف داروی کلونیدین، و حاملگی بود. رندوم کردن بیماران از طریق پاکت‌های بسته و پوشیده انجام شد. از بیماران رضایت نامه آگاهانه دریافت شد. دو ساعت قبل از بیهوشی، ۰/۲ میلی‌گرم قرص کلونیدین ساخت شرکت تولید دارو (ایران) در یک گروه و گروه شاهد، دارونما داده شدند. فرم موجود دارو در ایران به صورت قرص است و دارونمای مشابه آن به راحتی در اختیار ما نبود لذا قرص را در مقدار کمی آب حل کرده و به عنوان دارونما نیز از کمی نشاسته به صورت محلول در آب استفاده کردیم. تمام بیماران بعنوان پیش‌داروی بیهوشی میدازولام ۰/۰۵ میلی‌گرم در هر کیلو و فنتانیل ۱ میکروگرم در هر کیلو وزن بدن دریافت کردند. القاء بیهوشی توسط تیوپنتال ۴ میلی‌گرم در هر کیلو و آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم در هر کیلو و سپس لوله‌گذاری تراشه انجام شد. طی بیهوشی، بیماران ایزوفلوران، اکسیژن و اکسید نیترو

گروه دارونما بوده است.

جدول ۳- تعداد بیماران دارای لرز پس از عمل بر مبنی درجه بندی

Crossley&Mahajam's shivering score		نمره لرز
تعداد بیماران	کلونیدین	
دارونما	کلونیدین	
۱	۷	۰
۰	۶	۱
۶	۳	۲
۱۵	۹	۳
۷	۵	۴

بحث

چون کلونیدین وریدی دارای عوارضی میباشد، بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی و عوارضش به منظور پیشگیری از لرز پس از عمل می‌تواند بدون آنکه عوارض نوع وریدی آن را داشته باشد، در کاهش شیوع و شدت لرز مناسب‌تر باشد. مطالعه ما نشان داد تجویز خوراکی کلونیدین (۰/۲ میلی‌گرم) ۲ ساعت قبل از عمل در اعمال جراحی کلسیستکومی باز که تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند برای پیشگیری از لرز پس از عمل موثر است و چون دیده شد عوارض افت پالس اکسی‌متر، تعداد نبض و فشار متوسط خون و نیز زمان بیدار شدن از بیهوشی در بیماران دریافت کننده کلونیدین با گروه دارونما اختلاف معنی‌داری نداشت، می‌توانیم نتیجه بگیریم نوع خوراکی عوارض خاصی ندارد. فقدان عوارض می‌تواند ناشی از جذب آهسته دارو و بلع تجویز خوراکی باشد. در مطالعات قبلی اثرات کلونیدین وریدی پس از بیهوشی گزارش شده است. از جمله در تحقیق نیپر در مقایسه تجویز وریدی کلونیدین و نفوپام، بیماران دریافت کننده کلونیدین، زمان بیدار شدن از بیهوشی طولانی‌تر داشته و تعداد نبض و فشار خون پائین‌تری داشتند (۱۳). کلونیدین خوراکی با مقدار ۰/۱۵ میلی‌گرم در پیشگیری از لرز پس از آنستزی اسپینال موثر دیده شده است و عوارضی ذکر نشده

معنی‌داری نداشتند. (جدول ۲) کوتاهترین زمان بیدار شدن از بیهوشی (زمان توقف تجویز داروی بیهوشی تا زمان خارج کردن لوله تراشه) ۲ دقیقه و حداکثر ۵۴ دقیقه با معدل $10 \pm 20/5$ در گروه کلونیدین معدل زمان بیدار شدن از بیهوشی $9 \pm 17/9$ و در گروه دارونما $10 \pm 23/12$ و با استفاده از تی تست مشخص شد بین دو گروه اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

جدول ۱- داده‌های دموگرافیک (SD) mean

کلونیدین n=30	دارونما n=30	
۴۰/۶۳ (۱۶)	۴۱/ (۱۸/۸)	سن، سال
۷۳/۵ (۱۱)	۷۱/۸ (۸/۲)	وزن، کیلوگرم
۱۸	۲۰	جنس، مرد
۱۲۴ (۸۲)	۱۱۹ (۷۹)	مدت زمان جراحی، دقیقه

جدول ۲- تعداد بیماران دچار افت اشباع اکسیژن نبض (<95%)، افت تعداد نبض (>۳۰٪ قبل از عمل)، افت فشار متوسط خون (>۲۰٪ قبل از عمل)

p-value	تعداد بیماران		
	کلونیدین	دارونما	
۰/۳۱۷	۷	۴	افت اشباع اکسیژن
۰/۱۹۷	۸	۴	کاهش تعداد نبض
۰/۷۹۵	۱۶	۱۷	کاهش فشار متوسط خون

بعد از بیهوشی ۴۵ بیمار (۷۵٪) لرز داشتند. بین دو گروه اختلاف بین داروی تجویزی و معیار لرز پس از عمل معنی‌دار بود. (جدول ۳) میانگین آن $1 \pm 2/4$ بود و در گروه کلونیدین $1/5 \pm 1/97$ و در گروه دارونما $1 \pm 2/87$ بود. تست من‌ویتنی نشان داد میانگین لرز پس از عمل در دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود دارد. با استفاده از تست من‌ویتنی اختلاف بین دو گروه را بدین صورت بدست آوردیم: میانه معیار لرز در گروه کلونیدین برابر ۲، (۱ و ۳) و در گروه دارونما برابر ۳ بود (۲ و ۳) (فاصله بین چارکی یا صدک ۲۵ و ۷۵). این یافته نشانگر آن است که در گروه کلونیدین دفعات لرز تمام بدن (جنرالیزه) کمتر از

عمل در اعمال جراحی کلسیستکتومی باز که تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند برای پیشگیری از لرز پس از عمل موثر است و چون دیده شد عوارض افت اشباع اکسیژن نبض، تعداد نبض و فشار متوسط خون و نیز زمان بیدار شدن از بیهوشی در بیماران دریافت کننده کلونیدین با گروه دارونما اختلاف معنی‌داری نداشت می‌توانیم نتیجه بگیریم نوع خوراکی عوارض خاصی ندارد.

تشکر و قدردانی

از آقای دکتر داود ابراهیمی متخصص بیهوشی و آقای مهدی علیجانی کارشناس بیهوشی که در انجام این مطالعه اقدامات شایسته‌ای انجام دادند، کمال تشکر را داریم.

است. (۱۷) کلونیدین خوراکی با مقدار بالاتر یعنی ۰/۲ میلی‌گرم در پیشگیری از لرز پس از بیهوشی اسپینال بیماران تحت عمل جراحی برداشت داخل مجاری پروستات بدون آنکه عوارض کلینیکی خاصی دیده شود، نیز موثر دیده شده است و عوارضی ذکر نشده است. (۱۸) پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده شیوع عوارض نوع وریدی با نوع خوراکی مقایسه شود تا میزان اختلاف مشخص گردد. همچنین تفاوت کارایی نوع وریدی با نوع خوراکی بر لرز مقایسه شود تا معلوم گردد آیا تفاوتی هست؟ و اگر هست تا چه میزانی می‌باشد؟

نتیجه‌گیری

تجویز خوراکی کلونیدین (۰/۲ میلی‌گرم) ۲ ساعت قبل از

References

1. Marashi S, Ghafari M, Saliminia A. Attenuation of hemodynamic responses following laryngoscopy and tracheal intubation--comparative assessment of clonidine and gabapentin premedication. *Middle East J Anesthesiol.* 2009;20(2):23-30.
2. Taghipour-Anvari Z, Afshar-Fereydouniyan N, Imani F, Sakhaei M, Alijani B. Oral Clonidine Premedication Reduces Blood Loss in Lumbar Spinal Posterior Fusion Surgery. *Anesth Pain* 2012;1(4):252-256.
3. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Aken H. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. *Anaesthesia* 1996;51(4):351-5.
4. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramèr MR. Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2004;99(3):71-8.
5. Piper SN, Fent MT, Röhm KD, Maleck WH, Suttner SW, Boldt J. Urapidil does not prevent postanesthetic shivering: a dose-ranging study. *Can J Anesth* 2001;48(8):742-7
6. Schwarzkopf KRG, Hoff H, Hartmann M, Fritz HG. A comparison between meperidine, clonidine and urapidil in the treatment of postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 2001;92 (1):257-60
7. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Donovan F, McCarroll M. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anesth* 1997;44(3):23-7
8. Jeon Y, Jeon Y, Kim Y, Bahk J, Do S, Lim Y. Intrathecal clonidine does not reduce post spinal shivering. *Acta anaesthesiol scand* 2005;49 (10):1509-13
9. Zhao H, Ishiyama T, Oguchi T, Kumazawa T. [Effects of clonidine and midazolam on postoperative shivering, nausea, and vomiting]. *Masui* 2005;54(11):1253-7. (Japanese)
10. Bilotta F, Ferri F, Giovannini F, Pinto G, Rosa G. Nefopam or clonidine in the pharmacologic prevention of shivering in patients undergoing conscious sedation for interventional neuroradiology. *Anaesthesia* 2005;60(2):124-8
11. Nicolaou G, Chen AA, Johnston CE, Kenny GP, Bristow GK, Giesbrecht GG. Clonidine decreases vasoconstriction and shivering thresholds, without affecting the sweating threshold. *Can J Anesth* 1997;44 (6):636-42
12. Coskuner I, Tekin M, Kati I, Yagmur C, Elcicek K. Effects of dexmedetomidine on the duration of anaesthesia and wakefulness in bupivacaine epidural block. *Eur J anaesthesiol* 2007; 24(6): 535-40
13. Piper S, Röhm K, Suttner S, Maleck W, Kranke P, Boldt J. A comparison of nefopam and clonidine

- for the prevention of postanaesthetic shivering: a comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia* 2004;59(۶):559
14. Howie MB, Hiestand DC, Jopling MW, Romanelli VA, Kelly WB, McSweeney TD. Effect of oral clonidine premedication on anesthetic requirement, hormonal response, hemodynamics, and recovery in coronary artery bypass graft surgery patients. *J Clin Anesth* 1996;8(4):263-72.
15. Takahashi H, Nishikawa T, Mizutani T, Handa F. Oral clonidine premedication decreases energy expenditure in human volunteers. *Can J Anesth* 1997;44(3):268-72
16. Crossley A, Mahajan R. The intensity of postoperative shivering is unrelated to axillary temperature. *Anaesthesia* 1994;49(3):205-7
17. Tewari A, Garg S, Katyal S, Singh A, Sood D. A comparative study of prophylaxis with clonidine and tramadol for perioperative shivering in spinal anaesthesia for TURP surgery. *Regional anesth pain med* 2007;32(5):39.
18. Tewari A, Katyal S, Singh A, Garg S, Kaul T, Narula N. Prophylaxis with oral clonidine prevents perioperative shivering in patients undergoing transurethral resection of prostate under subarachnoid blockade. *Indian J Urol* 2006; 22(3):208.

Evaluation of oral clonidine effects on prevention of post-anesthesia shivering

**Farsad Imani¹, Farhad Etezadi¹, Mohammad-reza Khajavi², Reza Shariat-Moharari²,
Atabak Najafi².**

1- Assistant professor of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Department of Anesthesiology

2- Associate professor of anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Department of Anesthesiology

Abstract

Aim and Background: Shivering is a common post anesthesia complication. Intravenous Clonidine administration at induction of anesthesia is a useful drug for decreasing of incidence and severity of post-anesthesia shivering. As Clonidine injection can induce side effects therefore we evaluated the oral Clonidine premedication on post-anesthesia shivering.

Methods and Materials: In a RCT, 60 adult patients in ASA class 1 & 2 scheduled for cholecystectomy were assigned to 2 groups. 2 hours before anesthesia, 0.2 mg oral Clonidine was administrated and to the other group placebo was administered. Surgery room temperature was adjusted for 21-23°C. At the end of the anesthesia, the patients' shivering was evaluated in the recovery room by "Crossley & Mahajan shivering score".

Findings: There was no difference at decrease of SpO₂ & H.R. & MAP between 2 groups. There was no difference in average time of emergence between 2 groups. Overall 75% of the patients shivered after anesthesia. Median shivering score in clonidine group was 1.97 and in placebo were 2.87. It became revealed that there was clear difference at shivering score between 2 groups (less severe or generalized shivering patients in test group).

Conclusions: 0.2 mg Clonidine tablet, 2 hours before anesthesia is similar to injecting drug and is effective in prevention of post-anesthesia shivering but its complication is less. Lack of difference at hemodynamics & SpO₂ & emergence in our study may be due to slow absorption of oral Clonidine.

Keywords: Anesthesia (General), Clonidine, Shivering.

Corresponding Author: Farsad Imani, department of anesthesiology, Sina hospital, Tehran, Iran
Email: imanifar@tums.ac.ir