

## فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۴، شماره ۳، بهار ۱۳۹۳

## بررسی تأثیر کلونیدین خوراکی بر تغییرات همودینامیک حین عمل و میزان درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک



علی رضا خلدبرین<sup>۱</sup>، سارا جلیلی<sup>۲</sup>، محمدرضا قدرتی<sup>۳\*</sup>، پوپک رحیمزاده<sup>۴</sup>، فرانک رختابناک<sup>۱</sup>، آزاده سیاری فرد<sup>۵</sup>، هدایت‌اله الیاسی<sup>۵</sup>

۱. استادیار بیهوشی، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲. دستیار بیهوشی، بیمارستان رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳. استادیار بیهوشی، بیمارستان رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۴. استادیار پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۵. استاد بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی

تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۲/۲۷

تاریخ بازبینی: ۹۲/۱۲/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۳۰

## چکیده

**زمینه و هدف:** تغییرات همودینامیک طی عمل لاپاراسکوپیک و نیز درد پس از عمل از مقولات پراهمیت در اعمال جراحی لاپاراسکوپیک هستند، لذا در این مطالعه ما تأثیر کلونیدین خوراکی بر همودینامیک و درد پس از عمل کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک را مورد بررسی قرار دادیم. **مواد و روش‌ها:** مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود. ۶۱ نفر از بیمارانی که کاندید عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپیک بودند، به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. به گروه مداخله یک ساعت قبل از شروع بیهوشی ۰/۲ میلی گرم کلونیدین خوراکی و به گروه کنترل، پلاسبو داده شد. تغییرات همودینامیک و درد پس از عمل در دو گروه مقایسه شد. **یافته‌ها:** تغییرات ضربان قلب ( $P=0/15$ ) و فشارخون متوسط شریانی ( $P=0/18$ ) در حین عمل در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود. میزان درد پس از عمل در گروه کلونیدین به طور معنی داری از گروه پلاسبو کمتر بود ( $P=0/03$ ). میزان دریافت ضد درد بعد از عمل نیز در ۶۰ دقیقه اول ریکاوری ( $P=0/06$ ) و ۲۴ ساعت پس از عمل ( $P=0/05$ ) به طور معنی دار در گروه کلونیدین کمتر بود. **نتیجه گیری:** گرچه کلونیدین خوراکی بر تغییرات همودینامیک حین عمل لاپاراسکوپیک کوله سیستکتومی تأثیر معنی دار نداشت، اما باعث کاهش معنی دار درد و نیاز به ضد درد پس از عمل می شود.

**کلمات کلیدی:** کلونیدین، تغییرات همودینامیک، درد، کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک

## مقدمه

لاپاروسکوپیک در مقایسه با روش باز کاهش می یابد<sup>(۱)</sup>. با این حال مطالعات نشان داده اند که در ۴۱٪-۱۷٪ بیماران پس از اعمال جراحی کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک، درد، علت اصلی عدم ترخیص و ادامه بستری در بیمارستان در طی ۲۴ ساعت اول بوده است<sup>(۲-۴)</sup>. و نیز درد، شکایت اصلی و اولین دلیل طولانی شدن دوره نقاهت پس

کوله سیستکتومی لاپاروسکوپیک در سال ۱۹۸۷ میلادی توسط مورت ابداع شد<sup>(۱)</sup>. از آن زمان به بعد مشخص شد که لاپاروسکوپیک با مزایای متعددی همراه است و در مقایسه با اعمال جراحی های باز با نگهداری هموستاز بهتری همراه است<sup>(۲)</sup>. همچنین درد پس از عمل در روش

نویسنده مسئول: محمدرضا قدرتی، استادیار بیهوشی، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران  
ایمیل: mrghodrati@yahoo.com

جراحی لاپاروسکوپی و اهمیت کنترل مناسب همودینامیک در طول عمل و درد حاد بعد از عمل، بیشتر محققین به استفاده از ضد دردهای چند مدلی به دلیل مزایای متعدد این روش تأکید دارند. این مزایا شامل کاهش درد و عوارض پس از آن، کاهش مدت بستری، کاهش عوارض جسمی و روانی ناشی از درد و فشارخون، اجتناب از مصرف اپیوئیدها و کاهش عوارض ناشی از مصرف این داروها، ثبات همودینامیک، کاربردی بودن و مقرون به صرفه بودن می‌باشند. با توجه به کمبود تحقیقات ثبت شده در این زمینه در ایران، این مطالعه با هدف بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی بر تغییرات همودینامیک حین عمل و شدت درد پس از عمل جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی انتخابی در بیماران انجام گردید.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های حضرت رسول (ص) و فیروزگر (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران) که تحت جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی قرار گرفتند، انجام شد. روش تعیین حجم نمونه بدین صورت بود که براساس مطالعات انجام شده میانگین مقدار درد براساس نمره دیداری درد (VAS) یک‌ساعت بعد از عمل حدود ۵ می‌باشد و انحراف معیار آن حدود ۱/۵ می‌باشد<sup>(۲۸)</sup>. انتظار ما این بود که با استفاده از کلونیدین میانگین مقدار درد پس از عمل به ۴ کاهش پیدا کند. با فرض آلفای ۰/۰۵ و توان مطالعه ۸۰٪ حجم نمونه در هر گروه ۳۵ تا محاسبه گردید. کلیه افراد مراجعه‌کننده تا تکمیل حجم نمونه مورد نظر به شرط دارا بودن معیارهای پذیرش انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل رضایت مبنی بر شرکت در طرح تحقیقاتی، بیماران با سن ۶۵-۱۸ سال، کلاس انجمن بیهوشی امریکا ۱ و ۲، شاخص توده بدنی برابر ۲۰ تا ۳۰ و فشارخون کمتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بود. معیارهای خروج شامل عدم رضایت برای شرکت در مطالعه، سابقه سوءمصرف مواد و الکل، سابقه مصرف داروهای روانگردان، سابقه مصرف مزمن

از اعمال جراحی کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی می‌باشد<sup>(۸-۱۰)</sup>. از دیگر مشکلات شایع حین لاپاراسکوپی، تغییرات همودینامیک حین دمیدن گاز به داخل پریتومن می‌باشد، که این تغییرات شامل کاهش برون‌ده قلبی، افزایش مقاومت عروق سیستمیک، هیپرتانسیون، تغییرات ضربان قلب، کاهش ظرفیت تنفسی و افزایش فشار راه هوایی می‌باشد<sup>(۱۱-۱۵)</sup>. با توجه به چند عاملی بودن مکانیزم درد بعد از جراحی‌های لاپاراسکوپی، روش‌های درمانی متعددی برای کنترل درد پیشنهاد شده‌است که این تکنیک‌های بیهوشی و بی‌دردی با مزایا و معایب متعددی همراه هستند<sup>(۱۶-۱۷)</sup>. از درمان‌های دارویی مورد استفاده به منظور کاهش درد می‌توان به داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی<sup>(۱۸)</sup> و مهارکننده‌های سیکلوآکسیژناز II<sup>(۱۹)</sup>، دگزامتازون<sup>(۲۰)</sup> و بالاخره اپیوئیدها اشاره نمود. با این حال این داروها معمولاً رنج و ناراحتی بیمار را به اندازه کافی کاهش نمی‌دهند و با عوارض جانبی مانند آرام‌بخشی، تهوع و استفراغ، خستگی، خشکی دهان، بی‌خوابی، یبوست، اختلال شناختی و سرگیجه همراه هستند. لذا متخصصین علاقمند به پیدا کردن داروها و روش‌های جایگزین با عوارض کمتر و کیفیت بی‌دردی و ثبات همودینامیک بیشتر می‌باشند<sup>(۲۱-۲۲)</sup>. بنابراین استفاده از ضددردهای غیر اپیوئیدی مورد توجه قرار گرفته‌است. کلونیدین از داروهای آلفا-۲ آگونیست است که از طریق روش‌های مختلف روده‌ای یا داخل‌وریدی برای کنترل درد حاد و مزمن تجویز می‌شود<sup>(۲۳)</sup>. استفاده از کلونیدین به‌عنوان پیش‌دارو، پاسخ‌های استرس به تحریک جراحی را نیز کند کرده و افزایش فشارخون، تاکی‌کاردی و دوز مصرفی بیهوشی را نیز کاهش می‌دهد<sup>(۲۴)</sup>. در تعدادی از مقالات منتشر شده به اثرات ضددردی کلونیدین در مرحله بعد از عمل لاپاروسکوپی تأکید شده‌است ولی متأسفانه اکثر این مطالعات از نظر متدولوژی در کلاس ضعیف ارزیابی شده‌اند<sup>(۲۵-۲۶)</sup>. در بعضی مطالعات آن را در تخفیف دردهای شدید پس از عمل جراحی فاقد اهمیت بالینی دانسته‌اند<sup>(۲۷)</sup>. با توجه به افزایش روزافزون تکنیک

فشارخون سیستول بیش از ۱۶۰ میلی‌متر جیوه، نیتروگلیسیرین ۱-۰/۵ میکروگرم در دقیقه به صورت تزریق وریدی در نظر گرفته شد. موارد کاهش فشارخون کمتر از ۲۵٪ پایه یا فشارخون سیستول کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه با تزریق ۱۰-۵ میلی‌گرم بولوس افدرین به صورت داخل وریدی کنترل گردید. برای موارد برادی‌کاردی حین عمل (ضربان قلب کمتر از ۲۰٪ پایه یا ضربان قلب کمتر از ۴۰ ضربه در دقیقه)، ۲۰ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن آتروپین داخل وریدی در نظر گرفته شد.

میزان درد براساس نمره دیداری درد از ۰ تا ۱۰ در بدو ورود به ریکاوری و ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از آن سنجیده شد. در صورت نمره دیداری درد بیش از ۳ در ریکاوری، فنتانیل ۱-۰/۵ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد و ۲۴ ساعت پس از عمل در صورتی که نمره دیداری درد بیش از ۳ بود، پتیدین ۱-۰/۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق گردید. میزان دریافت مخدر توسط بیماران نیز ثبت شد.

داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS گردید. برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی و برای متغیرهای کمی، میانگین و انحراف معیار محاسبه گردید. تحلیل داده‌های کیفی با استفاده از آزمون‌های کای دو و تحلیل داده‌های کمی با استفاده از آزمون تی یا من‌ویتنی‌یو به تناسب مورد انجام گردید. جهت مقایسه تغییرات متغیرهای کمی در طی زمان‌های ثبت شده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. در آنالیز آماری، عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. در این مطالعه اصول اخلاقی هلسینکی رعایت گردید. مطالعه به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران رسیده است.

#### یافته‌ها

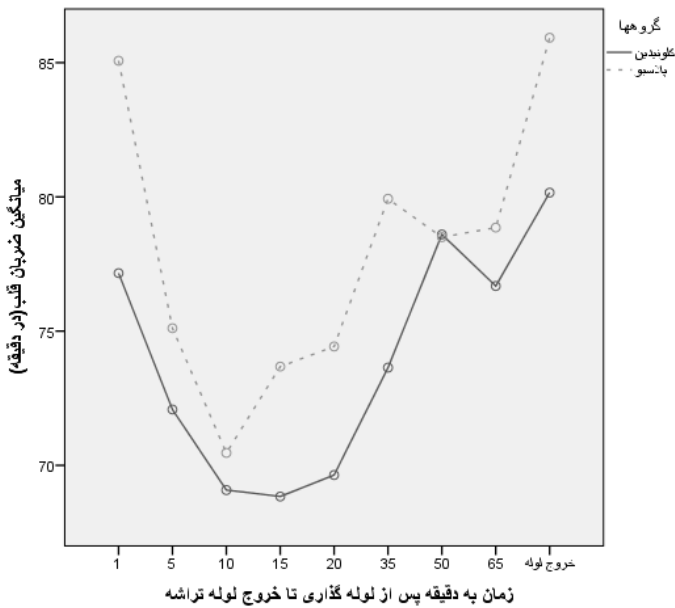
در طول مطالعه از ۷۰ بیمار مورد ارزیابی، ۹ نفر از مطالعه خارج شدند. ۵ بیمار اندیکاسیون جراحی باز پیدا کردند (۲ بیمار از گروه مداخله و ۳ بیمار از گروه کنترل) و برای ۴ بیمار رعایت پروتکل دارویی در طول مدت بیهوشی صورت نگرفت (۲ بیمار از گروه مداخله و ۲ بیمار از گروه کنترل). از نظر

داروهای مسکن و اپیوئیدها، درد مزمن، سابقه بیماری‌های روانپزشکی، بیماری‌های قلبی‌عروقی شدید یا کنترل نشده، آسم، حساسیت به کلونیدین، ابتلا به دیابت کنترل نشده، هیپرتانسیون کنترل نشده، استفاده همزمان مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز، سابقه مصرف داروهای سه‌حلقه‌ای ضد افسردگی و چاقی شدید بود.

سپس بیماران به صورت کاملاً تصادفی با استفاده از روش تصادفی‌سازی بلوک به صورت بلوک‌های چهارتایی توسط فرد مطلع از نوع دارو که به هر یک از گروه‌ها کد می‌داد، به دو گروه مداخله (کلونیدین) و گروه پلاسبو تقسیم شدند. یک‌ساعت قبل از لوله‌گذاری داخل تراشه، بیماران گروه مداخله ۰/۲ میلی‌گرم قرص کلونیدین و گروه پلاسبو قرص هم‌شکل پلاسبو (ویتامین ب ۱) همراه با ۱۰۰ میلی‌لیتر آب دریافت کردند. در اتاق عمل برای در هر دو گروه بیماران رگ گرفته شد و مانیتور معمول اتاق عمل (اندازه‌گیری غیر تهاجمی فشارخون، الکتروکاردیوگرام، دی‌اکسیدکربن انتهای بازدمی، سطح اشباع اکسیژن) وصل گردید. سپس تمام بیماران به‌طور یکسان ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم میدازولام وریدی و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل وریدی به‌عنوان پیش‌دارو کردند. سپس القا بیهوشی برای کلیه بیماران با ۲-۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروپوفول وریدی انجام شد و پس از آن ۰/۶-۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم شل‌کننده عضلانی آتراکورپوم دریافت کردند و لوله‌گذاری پس از سه دقیقه انجام گردید. برای نگهداری بیهوشی از پروپوفول به میزان ۱۵۰-۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه و رمی فنتانیل ۰/۱۵-۰/۰۵ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه استفاده گردید.

پیامدهای مورد بررسی در مطالعه، میزان فشارخون متوسط شریانی، ضربان قلب حین عمل، دوز پروپوفول تجویز شده و میزان درد بعد از عمل بود. فشارخون و ضربان قلب، قبل از لوله‌گذاری و در دقایق ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ پس از لوله‌گذاری و سپس هر ۱۵ دقیقه تا پایان عمل، در دو گروه توسط دستگاه تمام اتوماتیک مانیتورینگ همودینامیک پویان (MASIMO-SET) ثبت شد.

برای موارد افزایش فشارخون بیش از ۲۵٪ میزان پایه یا



جنسیت این بیماران ۶ زن و ۳ مرد بودند. در نهایت اطلاعات مربوط به ۳۱ نفر از گروه دریافت کننده کلونیدین و ۳۰ نفر از گروه دریافت کننده پلاسبو مورد تحلیل قرار گرفت. مشخصات دموگرافیک بیماران، مدت زمان جراحی و وضعیت همودینامیک پایه در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت (جدول ۱). از گروه کلونیدین ۳ (۹/۶٪) بیمار و گروه پلاسبو ۵ (۱۶/۶٪) نفر بیماری دیابت تحت کنترل داشتند که تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ( $P=0/4$ ). ابتلا به فشارخون کنترل شده در ۵ (۱۶٪) نفر از بیماران گروه کلونیدین و ۴ (۱۳/۳٪) نفر از بیماران پلاسبو وجود داشت که تفاوت معنی‌دار نبود ( $P=0/7$ ). بر اساس نمودار ۱ ضربان قلب در حین عمل در گروه کلونیدین پایین‌تر بود ولی تغییرات ضربان قلب در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ( $P=0/15$ ).

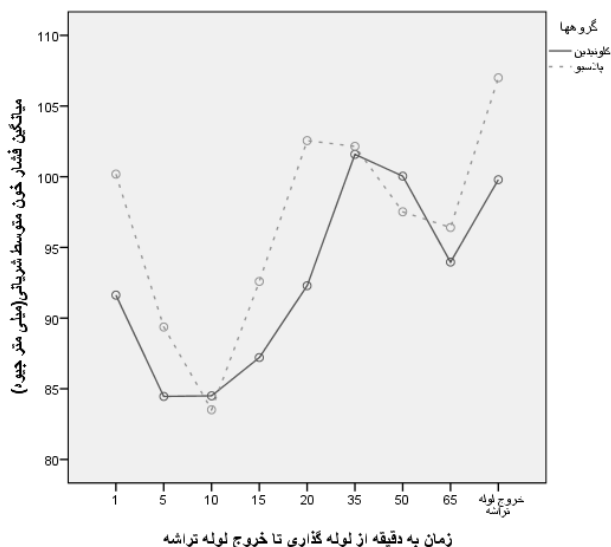
فشارخون متوسط شریانی حین عمل نیز در گروه کلونیدین پایین‌تر از گروه پلاسبو بود (نمودار ۲) که باز هم تغییرات آن

نمودار ۱: تفاوت تغییرات ضربان قلب حین عمل در دو گروه

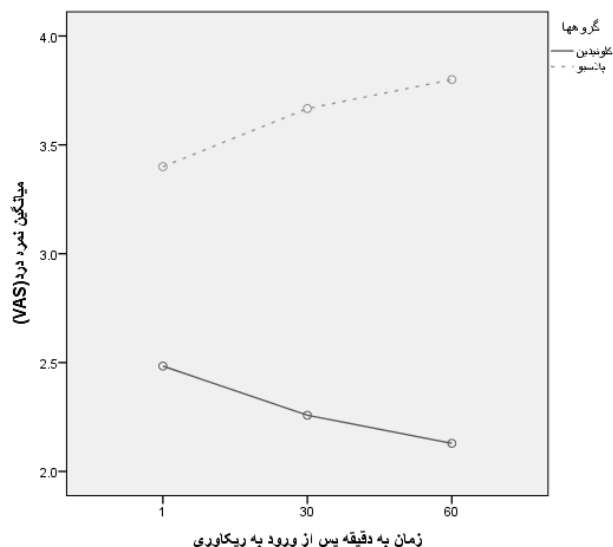
جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران، مدت زمان جراحی و وضعیت همودینامیک پایه در بیماران مورد بررسی

عدد P	پلاسبو تعداد=۳۰	کلونیدین تعداد=۳۱	متغییر	
			زن	مرد
۰/۱۵	۴۶/۹±۱۶/۲	۵۲/۳±۱۲/۶	سن (سال)	
۰/۱	(۸۰٪)۲۴	(۶۱/۳٪)۱۹	جنس	
	(۲۰٪)۶	(۳۸/۷٪)۱۲		
۰/۸	۷۳±۹/۱	۷۲/۵±۱۳/۸	وزن (کیلوگرم)	
۰/۴۶	۱۶۳/۷±۶/۸	۱۶۵/۴±۱۰/۴	قد (سانتیمتر)	
۰/۵	۲۷/۲±۳	۲۶/۵±۴/۶	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	
۰/۳۳	۱۰۲/۷±۲۰/۲	۱۰۹/۷±۳۳/۸	مدت زمان جراحی (دقیقه)	
۰/۵۷	۱۰۲/۱±۲۲/۴	۱۰۵±۱۷/۸	فشار خون متوسط شریانی (میلی متر جیوه)	
۰/۶	۸۸/۶±۱۶	۸۶/۶±۲۰/۸	ضربان قلب (ضربه در دقیقه)	

متغییر جنس به صورت تعداد (درصد) و سایر متغییرها به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌اند.



نمودار ۲: تفاوت تغییرات فشارخون متوسط شریانی حین عمل در دو گروه



نمودار ۳: تغییرات نمره درد بعد از عمل در دو گروه

آورده شده است که در زمان ورود به ریکاوری و ۳۰ دقیقه اول به طور معنی داری در گروه کلونیدین کمتر بود.

#### بحث

عمل جراحی به روش لاپاروسکوپی اگرچه سبب کاهش معنی دار در درد پس از عمل و میزان مصرف داروهای ضد درد می شود<sup>(۲۹)</sup>، لیکن شدت درد باقیمانده هنوز ممکن است قابل توجه باشد<sup>(۳۰)</sup>. در این مطالعه، اثرات استفاده از کلونیدین خوراکی بر وضعیت همودینامیک بیماران حین عمل و درد پس از عمل جراحی کوله سیستکتومی لاپاراسکوپی به صورت مطالعه کارآزمایی بالینی در ۶۱ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. کلونیدین خوراکی به سرعت و به طور کامل جذب می شود. در این مطالعه ۰/۲ میلی گرم کلونیدین، یک ساعت قبل از اینداکشن به گروه مداخله (۳۱ نفر) و قرص پلاسبو مشابه به گروه کنترل (۳۰ نفر) داده شد. دو گروه مورد مطالعه از نظر سن، جنس، شاخص توده بدنی، شیوع فشارخون کنترل شده، دیابت کنترل شده و مدت زمان عمل جراحی تفاوت معنی دار آماری بین گروه مداخله و کنترل وجود نداشت و

در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت ( $P=0/18$ ). متوسط نمره دیداری درد (VAS) در ریکاوری در گروه کلونیدین  $2/3 \pm 1/7$  و در گروه پلاسبو  $3/6 \pm 1/6$  بود که همان طور که در نمودار شماره ۳ مشاهده می شود، تفاوت از نظر آماری هم معنی دار بود ( $P=0/003$ ). میزان دریافت فنتانیل در گروه ها از توزیع نرمالی برخوردار نبود و به طور معنی داری در گروه کلونیدین کمتر بود ( $P=0/006$ ). میانگین و انحراف معیار دوز دریافتی فنتانیل در ۶۰ دقیقه اول ریکاوری در گروه کلونیدین  $19 \pm 36/5$  میکروگرم و میانه آن صفر بود و در گروه پلاسبو میانگین و انحراف معیار  $38/3 \pm 32/4$  و میانه ۴۵ میکروگرم بود. میزان دریافت پتیدین نیز در گروه ها از توزیع نرمالی برخوردار نبود ولی به طور معنی داری در گروه کلونیدین کمتر بود ( $P=0/008$ ). میانگین و انحراف معیار دوز دریافتی پتیدین در ۶۰ دقیقه اول ریکاوری در گروه کلونیدین  $16/3 \pm 24/7$  میکروگرم و میانه آن صفر بود و در گروه پلاسبو میانگین و انحراف معیار  $36 \pm 31/1$  و میانه ۴۵ میکروگرم بود. فراوانی درخواست ضد درد در دو گروه بیماران در جدول ۲

جدول ۲- فراوانی دریافت ضد درد در دو گروه در زمان‌های ثبت شده

عدد P	پلاسبو تعداد= ۳۰	کلونیدین تعداد= ۳۱	فراوانی دریافت ضد درد
*۰/۰۲۴	۱۴	۶	ورود به ریکاوری
*۰/۰۲۶	۹	۳	دقیقه ۳۰
۰/۲	۵	۲	دقیقه ۶۰

هر دو به روش نمره دیداری درد اندازه‌گیری گردید، مشاهده نشد<sup>(۳۳)</sup> و در مطالعه موتسچ افزودن کلونیدین به مورفین کاهش قابل توجه در میزان درد ایجاد کرد که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود<sup>(۳۰)</sup>.

در غالب مطالعات از تاثیر کلونیدین بر وضعیت همودینامیک و کاهش مصرف داروهای بیهوشی ذکر شده است. در مطالعه حاضر نیز تاثیر کلونیدین در کاهش تغییرات ضربان قلب و فشارخون ولی تفاوت آماری معنی‌دار نبود که شاید پایین بودن حجم نمونه عامل عدم معنی‌داری آماری باشد، هر چند همه مطالعات عدد P قوی ارائه نکرده بودند. از طرفی ممکن است این موضوع به دلیل خطای انتشار و عدم گزارش یا چاپ مقالاتی باشد که تفاوت را نشان نداده بودند.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این موضوع اشاره نمود که پس از ۲۴ ساعت از عمل جراحی، ارزیابی دقیق درد و میزان تجویز مخدرها طبق دستور (در صورت لزوم) امکان‌پذیر نبود. پیشنهاد می‌شود زمان تجویز دارو در مطالعات بعدی بیشتر بررسی شود این احتمال وجود دارد که اگر قرص کلونیدین در زمان زودتری قبل از عمل تجویز گردد، تاثیر بیشتری داشته باشد.

#### نتیجه‌گیری

گرچه کلونیدین خوراکی بر تغییرات همودینامیک حین و پس از عمل لاپاراسکوپیک کوله‌سیستکتومی تأثیر معنی‌دار نداشت اما باعث کاهش معنی‌دار درد پس از عمل و کاهش نیاز به ضد درد می‌شود.

درواقع دو گروه مشابه یکدیگر و از نظر آماری قابل مقایسه با یکدیگر بوده‌اند.

مطالعه حاضر نشان داد که میزان ضربان قلب حین عمل در گروه کلونیدین پایین‌تر از گروه پلاسبو بود. اما تفاوت تغییرات ضربان قلب در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/15$ ). این یافته مشابه نتایج مطالعات قبلی همچون مطالعه یو و همکاران، موتسچ و هیدالگو بود که نشان دادند تغییرات ضربان قلب در زمان پنوموپریتونوم (حین عمل) و دوره پس از عمل در بیماران دریافت کننده کلونیدین کاهش داشت<sup>(۳۱، ۳۹)</sup>.

در مطالعه ما تفاوت تغییرات فشارخون فشار متوسط شریانی حین عمل در دو گروه وجود داشت که در گروه کلونیدین پایین‌تر از پلاسبو بوده است اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/18$ ). در مطالعه‌ای که گلین انجام داد کلونیدین با کاهش متوسط ۲۰ میلی‌متر جیوه فشارخون در کل بیماران همراه بود<sup>(۳۳)</sup>. در مطالعه موتسچ افزودن کلونیدین به مورفین کاهش قابل توجه در میزان فشارخون ایجاد کرد که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود<sup>(۳۰)</sup>.

مشابه با مطالعات جوشی و یو مطالعه حاضر نشان داد که کلونیدین خوراکی به‌طور معنی‌داری بر روی کاهش درد بیماران و همچنین نیاز به ضد درد پس از عمل جراحی موثر بود<sup>(۱۹، ۲۹)</sup>. اما در مطالعه سانگ میزان دریافت ضد درد کمتر در گروه کلونیدین از نظر آماری معنی‌دار نبود<sup>(۲۵)</sup>. در مطالعه گلین تفاوتی بین مورفین و کلونیدین در ایجاد بی‌دردی بیمار که

## References

- Vecchio R, MacFayden BV, Palazzo F. History of laparoscopic surgery. *Panminerva Med* 2000; 42(1):87-90.
- Joris JL. Anesthesia for laparoscopic surgery. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Churchill livingstone: Elseviere 2010; 2185-2186.
- Downs SH, Black NA, Devlin HB, Royston CMS, Russell RCG. Systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78(3):241-323.
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain* 2001; 90(3):261-9.
- Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87(3):273-84.
- Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: Characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg* 1995; 81(2):379-84.
- Lau H, Brooks DC. Predictive factors for unanticipated admissions after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 2001; 136(10):1150-3.
- Bisgaard T, Kehlet H, Rosenberg J. Pain and convalescence after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 2001; 167(2):84-96.
- Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth* 2005; 94(6):710-4.
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Factors determining convalescence after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 2001; 136(8):917-21.
- Wahba RW, Beique F, Kleiman SJ. Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1995; 42(1):51-63.
- Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Hemodynamic changes due to trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(7):949-55.
- Gannedahl P, Odeberg S, Brodin LA, Sollevi A. Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(2):160-6.
- Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, Gannedahl P, Bäckdahl M, von Rosen A, et al. Hemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(3):276-83.
- Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuoltenaho O. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997; 78(2):128-33.
- Zmora O, Stolik-Dollberg O, Bar-Zakai B, Rosin D, Kuriansky J, Shabtai M, et al. Intraperitoneal bupivacaine does not attenuate pain following laparoscopic cholecystectomy. *JSLs* 2000; 4(4):301-4.
- Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D, Flor P, Gruzman A. Residual pneumoperitoneum: A cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994; 79(1):152-4.
- Wilson YG, Rhodes M, Ahmed R, Daugherty M, Cawthorn SJ, Armstrong CP. Intramuscular diclofenac sodium for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A randomised, controlled trial. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4(5):340-4.
- Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, Minkowitz H, Cippolle M, Schuller R, et al. Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. *Anesth Analg* 2004; 98(2):336-42.
- Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J.

- Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238(5):651-60.
21. Weis OF, Sriwatanakul K, Alloza JL, Weintraub M, Lasagna L. Attitudes of patients, house staff, and nurses toward postoperative analgesic care. *Anesth Analg* 1983; 62(1):70-4.
  22. Melzack R, Abbott FV, Zackon W, Mulder DS, Davis MW. Pain on a surgical ward: a survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain* 1987; 29(1):67-72.
  23. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82(6):1474-506.
  24. Harron DW, Riddell JG, Shanks RG. Effects of azeperole and clonidine on baroreceptor mediated reflex bradycardia and physiological tremor in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20(5):431-6.
  25. Sung CS, Lin SH, Chan KH, Chang WK, Chow LH, Lee TY. Effect of oral clonidine premedication on perioperative hemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2000; 38(1):23-9.
  26. Laisalmi M, Koivusalo AM, Valta P, Tikkanen I, Lindgren L. Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001; 15(11):1331-5.
  27. Gordh T Jr. Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988; 32(8):702-9.
  28. Lepner U, Goroshina J, Samarütel J. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomised prospective double-blind clinical trial. *Scand J Surg* 2003; 92(2):121-4.
  29. Yu HP, Hseu SS, Yien HW, Teng YH, Chan KH. Oral clonidine premedication preserves heart rate variability for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(2):185-90.
  30. Motsch J, Gräber E, Ludwig K. Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double-blind study. *Anesthesiology* 1990; 73(6):1067-73.
  31. Hidalgo MP, Auzani JA, Rumpel LC, Moreira NL Jr, Cursino AW, Caumo W. The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2005; 100(3):795-802.
  32. Glynn C, Dawson D, Sanders R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 1988; 34(2):123-8.



## The effect of oral clonidine on hemodynamics and postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy

Alireza Kholdebarin<sup>1</sup>, Sara Jalili<sup>2</sup>, Mohammad-Reza Godrati<sup>\*1</sup>, Poupak Rahimzadeh<sup>3</sup>, Faranak Rokhtabnak<sup>1</sup>, Azadeh Sayarifard<sup>4</sup>, Hedayatollah Elyasi<sup>5</sup>

1. Assistant Professor of Anesthesiology, Firouzgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran
2. Resident of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran
3. Assistant Professor of Anesthesiology, Rasoul-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran
4. Assistant Professor of Community Medicine, Tehran University of Medical Sciences
5. Professor of Anesthesiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Tehran

### ABSTRACT

**Aims and Background:** Hemodynamic changes during laparoscopy and postoperative pain after laparoscopic surgery are important issues. Therefore, in this study we examined the effect of oral clonidine on hemodynamics and postoperative pain control after laparoscopic cholecystectomy.

**Materials and Methods:** The study was a randomized clinical trial. 61 patients, candidate for laparoscopic cholecystectomy, were randomly assigned into two groups. The intervention group received 0.2 mg oral clonidine one hour before anesthesia, and the control group was given placebo instead. The hemodynamic changes and postoperative pain were compared between the two groups.

**Findings:** Variations of Mean Arterial blood Pressure ( $P=0.18$ ) and heart rate ( $P=0.15$ ) in the two groups were not statistically significant during surgery. Postoperative analgesic intake in the first 60 minutes of recovery ( $P=0.006$ ), and 24 hours after surgery ( $P=0.005$ ) were both significantly lower in the clonidine group.

**Conclusion:** Although oral clonidine had no significant effect on hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy but it caused a significant reduction in postoperative pain and analgesic requirement.

**Keywords:** clonidine, Hemodynamic changes, pain, laparoscopic cholecystectomy

► Please cite this paper as:

Kholdebarin A, Jalili S, Godrati A, Rahimzadeh P, Rokhtabnak F, Sayarifard A, et al. [The effect of oral clonidine on hemodynamics and postoperative pain in Laparoscopic cholecystectomy (Persian)]. JAP 2014;4(3): 45-53.

**Corresponding Author:** Mohammad-Reza Godrati, Assistant Professor of Anesthesiology, Firouzgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran

**Email:** mrghodrati@yahoo.com

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۴، شماره ۳، بهار ۱۳۹۳