

## مقایسه اثر ترکیب کلونیدین و پتیدین با بویپواکاین در بیحسی اسپینال

فرناد ایمانی<sup>۱</sup>، رضا سلمانیان<sup>۲</sup>، حمیدرضا فیض<sup>۳</sup>

۱. دانشیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
۲. دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
۳. استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۵/۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۶/۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** مصرف توام پتیدین و کلونیدین با دوزهای کمتر در بیحسی اسپینال، با هدف بلوک سینرژیستیک مسیرهای انتقال درد در نخاع و کاهش عوارض وابسته به دوز هر یک از داروهای فوق، موضوعی است که در این مطالعه مورد پژوهش قرار گرفته و با بویپواکاین مقایسه شده است.

**مواد و روش کار:** مطالعه حاضر یک مطالعه بالینی تصادفی دوسوکور است که بر روی ۵۰ نفر از بیمارانی که در کلاس ۱ یا ۲ وضعیت جسمی انجمن بیهوشی آمریکا قرار داشتند و جهت اعمال جراحی روی اندام تحتانی مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران به صورت کاملاً تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری بیحسی اسپینال با ترکیب کلونیدین و پتیدین و بیحسی اسپینال با بویپواکاین قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** زمان رسیدن به بیحسی در سطح T<sub>10</sub> در گروه کلونیدین-پتیدین (۵/۹±۱/۶ دقیقه) به شکل معنی داری کمتر از گروه بویپواکاین (۹/۳±۲/۳ دقیقه) بود (p<۰/۰۰۱). زمان رسیدن به بلوک کامل حرکتی در گروه کلونیدین-پتیدین (۳۸/۸±۵/۷ دقیقه)، به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکاین (۱۹/۶±۴/۷ دقیقه) بود (p<۰/۰۰۱). زمان درخواست اولین مسکن در گروه کلونیدین-پتیدین (۱۱/۶±۲ ساعت) که به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکاین (۶±۰/۸ ساعت) بود (p<۰/۰۰۱). متوسط افت فشار خون سیستولیک در گروه کلونیدین-پتیدین (۲۲/۵±۲/۴) به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکاین (۱۱±۴/۳) بود (p<۰/۰۰۱).

**نتیجه گیری:** استفاده از بویپواکاین در جراحی روی اندام تحتانی و لگن توصیه می‌شود ولی در بیمارانی که باید از افزایش فشار خون یا ضربان قلب در آن‌ها پرهیز شده و عمل آن‌ها کمتر از دو ساعت طول می‌کشد، استفاده از ترکیب کلونیدین-پتیدین توصیه می‌شود. [م ت ع پ ز، ۱۳ (۲): ۳۷-۳۱]

**کلیدواژه‌ها:** بیحسی اسپینال، کلونیدین، پتیدین، بویپواکاین

### مقدمه

تصویب در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران بر روی ۵۰ نفر از بیمارانی که در کلاس ۱ یا ۲ وضعیت جسمی انجمن بیهوشی آمریکا (ASA) قرار داشتند و جهت اعمال جراحی روی اندام تحتانی به اتاق عمل بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۱۳۸۸ مراجعه کرده بودند، انجام شد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: عدم رضایت بیمار، عفونت در محل ورود سوزن، فشار بالای داخل جمجمه، اختلالات انعقادی، تنگی دریچه میترال و آئورت، بیماران دارای شکستگی دوطرفه اندام تحتانی، بیماران دارای شکستگی لگن، بیماران مبتلا به دیابت، عدم امکان برقراری ارتباط مناسب با بیمار جهت انجام ارزیابی‌های مورد نیاز و وجود هر گونه سابقه حساسیت به داروی بیحسی، کلونیدین و مخدر.

بیماران بعد از تکمیل کردن برگه رضایتنامه، به صورت آگاهانه وارد مطالعه شده و به صورت کاملاً تصادفی در دو گروه CP (بیحسی اسپینال با ترکیب کلونیدین ۰/۷۵ µg/kg، Boehringer Ingelheim, Germany) و پتیدین ۰/۷۵mg/kg [preservative-free]) و B (بیحسی اسپینال با ۱۵ میلی گرم بویپواکاین ۰/۵ درصد)، [Bupivacaine (MYLAN; Saint-priest France)] قرار گرفتند. فرد انجام دهنده بیحسی اسپینال و فرد جمع آوری کننده اطلاعات و بیمار از نوع دارو بی اطلاع بودند و داروها توسط پرستاران بخش آماده می‌شدند. اطلاعات مربوط به نوع دارو به صورت یک کد روی برگه جمع آوری اطلاعات درج شد. کلیه بیماران ۸

بیحسی منطقه‌ای یا هدایتی یکی از روش‌های رایج بیهوشی است که در آن تنها بخشی از بدن که برای جراحی در نظر گرفته شده است، بیحس می‌گردد.<sup>۱</sup> بیحسی اسپینال با بلوک اعصاب نخاعی در فضای ساب آراکنوئید توسط محلول بیحس کننده موضعی حاصل می‌گردد و اولین بار در سال ۱۸۹۸ میلادی توسط Bier به جهانیان معرفی گردید.<sup>۲</sup> این روش دارای مزایایی از جمله شروع اثر سریع، ناراحتی کمتر برای بیمار، میزان پایین تر داروی مورد نیاز و نیز بلوک حسی و حرکتی مطلوب می‌باشد.<sup>۱</sup> استفاده از ترکیب پتیدین-کلونیدین به همراه هم با هدف بلوک سینرژیستیک مسیرهای انتقال درد در نخاع و کاهش عوارض وابسته به دوز هر یک از داروهای فوق، موضوعی است که در این مطالعه مورد پژوهش قرار گرفت. در این تحقیق میزان کارایی ترکیب کلونیدین و پتیدین در مقایسه با بویپواکاین در بیحسی اسپینال مقایسه شد. با وجود پژوهش‌های فراوان که بر روی پتیدین، بویپواکاین و ترکیب بویپواکاین-کلونیدین انجام گرفته تنها یک بررسی در سال ۱۹۹۴ توسط Grace و همکاران بر روی ترکیب پتیدین-کلونیدین انجام شده و در آن پژوهش نیز تعداد متغیرهای کمی برای مقایسه انتخاب شده است<sup>۳</sup> که شاید برای نتیجه گیری کافی نباشد. به همین جهت بر آن شدیم تا با طراحی این پژوهش با دقت بیشتر ترکیب پتیدین و کلونیدین را در بیحسی اسپینال مورد بررسی قرار دهیم.

### روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه بالینی تصادفی دوسوکور است که پس از

حرکتی، زمان برگشت بلوک حرکتی به یک نمره کمتر، میزان آرامبخشی، میزان فنتانیل مصرفی در طول عمل و در ریکاوری، زمان درخواست مسکن تا ۲۴ ساعت بعد از عمل و عوارض بود.

روش گردآوری اطلاعات مشاهده و ابزار گردآوری، فرم‌های اطلاعاتی بود. داده‌های جمع‌آوری شده براساس اهداف و نوع متغیرها توسط نرم‌افزار SPSS-16، استخراج و خلاصه سازی شده و به صورت جداول و نمودارهای مناسب ارائه شد. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نمایش داده شده‌اند. در تحلیل آن‌ها از آزمون‌های مربوطه مانند من ویننی یو و  $t$  برای متغیرهای کمی و  $\chi^2$  و روش دقیق فیشر برای متغیرهای کیفی استفاده گردید.

### یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۵۰ نفر در دو گروه ۲۵ نفری مورد بررسی قرار گرفتند. از نظر سن، قد، وزن و نسبت جنسیتی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. زمان رسیدن به بی‌حسی در سطح  $T_{10}$  در گروه CP ( $9/9 \pm 1/6$ ) دقیقه) به شکل معنی‌داری کمتر از گروه B ( $9/3 \pm 2/3$ ) دقیقه) بود ( $p < 0/001$ ). بالاترین سطح بیحسی در مقاطع زمانی مشخص شده، در گروه CP دارای بیشترین فراوانی در سطح  $T_8$  ( $n=19$ ) و در گروه B در  $T_7$  ( $n=16$ ) بود. زمان پسرقت ۲ درماتوم در گروه CP ( $12/1 \pm 15/9$ ) دقیقه) به شکل معنی‌داری کمتر از گروه B ( $15/2 \pm 19/3$ ) دقیقه) است ( $p < 0/001$ ). زمان رسیدن به بلوک کامل حرکتی در گروه CP ( $3/8 \pm 8/5/72$ ) دقیقه)، به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه B ( $4/6 \pm 4/73$ ) دقیقه) بود ( $p < 0/001$ ). زمان برگشت بلوک حرکتی به یک نمره کمتر در گروه CP ( $9/8 \pm 1/8/2$ ) دقیقه) به شکل معنی‌داری کمتر از گروه B ( $1/7 \pm 2/9/5$ ) دقیقه) بود ( $p < 0/001$ ). بیشترین فراوانی میزان آرام‌بخشی حین عمل در گروه CP ۳ (خواب که با صدا بیدار می‌شود) و در گروه B ۱ (بیدار و آرام) بود که به شکل معنی‌داری در دو گروه متفاوت بود ( $p < 0/001$ ). زمان درخواست اولین مسکن در گروه CP ( $11/6 \pm 1$ ) ساعت) به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه B ( $6 \pm 0/8$ ) ساعت) بود ( $p < 0/001$ ).

متوسط افت میانگین فشار خون سیستولیک پس از انجام بیحسی اسپینال در گروه CP ( $32/6 \pm 3/4$  mmHg) بود که اختلاف آن نسبت به میانگین فشار خون سیستولیک قبل از انجام بی‌حسی معنی‌دار است ( $p < 0/001$ ). میانگین افت فشار خون سیستولیک پس از انجام اسپینال در گروه بویوپاکابین ( $14/46 \pm 5/65$  mmHg) بود که اختلاف آن نسبت به میانگین فشار خون سیستولیک قبل از انجام بی‌حسی اسپینال معنی‌دار است ( $p < 0/001$ ). متوسط افت فشار خون سیستولیک در گروه CP ( $22/56 \pm 2/45$ ) درصد) به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه بویوپاکابین ( $11 \pm 4/3$ ) درصد) بود ( $p < 0/001$ ). همچنان که مشاهده می‌شود با وجود افت بیشتر میانگین فشار خون ناشی از ترکیب CP نسبت به داروی بویوپاکابین، این کاهش پایدارتر

ساعت قبل از عمل ناشتا شده و قبل از شروع عمل ۵۰۰ میلی‌لیتر سرم رینگر انفوزیون گردید. مانیتورینگ شامل ECG، پالس اکسیمتر و اندازه‌گیری غیرتهاجمی فشار خون برای بیماران نصب شده و فشار خون و تعداد ضربان قلب بیماران قبل از انجام بیحسی اسپینال ثبت شد.

بیحسی اسپینال در وضعیت خوابیده به پهلو در فضای  $L_3-L_4$  پس از شستشوی محل با بتادین و الکل و تزریق موضعی ۱ میلی‌لیتر لیدوکائین ۲ درصد و سپس تزریق ماده بیحسی طی ۵ ثانیه در فضای ساب‌آراکتوئید با سوزن اسپینال شماره ۲۵ انجام شد و بلافاصله پس از خارج کردن سوزن بیمار در حالت خوابیده قرار گرفت و ماسک اکسیژن صورت با جریان ۶ لیتر در دقیقه روی صورت بیمار گذاشته شد. بعد از انجام بیحسی اسپینال موارد زیر در فرم‌های از پیش طراحی شده ثبت گردید. متغیرهای زیر در ۱۰ دقیقه اول هر ۲ دقیقه، از دقیقه ۱۰ تا ۲۰ هر ۳ دقیقه و زمان باقیمانده تا ۳ ساعت هر ۵ دقیقه اندازه‌گیری و در فرم‌های مخصوص ثبت شدند.

سطح بلوک حسی با استفاده از سوزن کند (در صورت بروز بلوک حسی بیمار قادر به احساس درد در اثر تماس با سوزن کند در درماتوم مربوطه نبود) محاسبه گردید. سطح بلوک حرکتی با استفاده از قدرت بیمار در حرکت دادن پاها، زانوها و ران (در صورت بروز بلوک حرکتی بیمار قادر به عقب خم کردن پاها = ۱، بالا آوردن زانو = ۲ و خم کردن مفصل ران = ۳، نبود) سنجیده شد. فشار خون سیستولیک با استفاده از فشارسنج که کاف آن بر روی بازوی راست بیمار بسته شده بود (کاهش فشار خون سیستولیک بیشتر از ۲۰ درصد میزان پایه با استفاد از افزایش سرعت تزریق مایعات کریستالوئید و در صورت کاهش بیشتر به زیر ۹۰ mmHg با تزریق وریدی آفدرین به میزان ۱۰ میلی‌گرم و در صورت نیاز تکرار آن درمان شد) اندازه‌گیری شد.

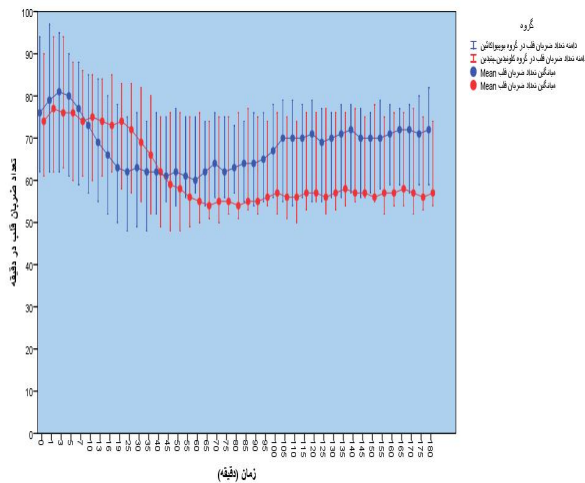
ضربان قلب بیمار با استفاده از مانیتورینگ ECG (کاهش ضربان قلب بیمار به کمتر از ۵۵ ضربه در دقیقه با استفاد از تزریق وریدی آتروپین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم و در صورت نیاز تکرار آن درمان شد) ثبت شد.

میزان هوشیاری با استفاده از نمره‌بندی میزان آرامبخشی به صورت، صفر=بی‌قرار، ۱=بیدار، ۲=خواب آلود، ۳=آرامبخشی سطحی (خواب که با صدا کردن بیدار می‌شود)، ۴=آرامبخشی متوسط (خواب که با تحریک دردناک بیدار می‌شود)، ۵=آرامبخشی شدید (خواب که با هیچ‌گونه تحریک دردناک بیدار نمی‌شود) تعریف گردید.

بروز عوارضی هم‌چون تهوع و استفراغ، کاهش ضربان قلب (کمتر از ۵۵ ضربه در دقیقه)، افت فشار خون (بیشتر از ۲۰ درصد پایه)، کاهش تعداد تنفس (کمتر از ۸ بار در دقیقه)، کاهش سطح هوشیاری و تشنج مورد توجه قرار گرفت. در صورت بی‌دردی ناکافی در طول جراحی و طی یک ساعت در ریکاوری ۵۰ میکروگرم فنتانیل وریدی تزریق و در صورت نیاز تکرار شد. پس از پایان جراحی بیماران به ریکاوری منتقل و برای یک ساعت تحت مراقبت قرار گرفته و پس از توانایی در حرکت پاها به بخش انتقال می‌یافتند.

زمان درخواست اولین مسکن توسط بیمار تا ۲۴ ساعت بعدی ثبت گردید. فرم اطلاعاتی حاوی مشخصات فردی، زمان شروع بیحسی در سطح  $T_{10}$ ، بالاترین سطح بیحسی، زمان پسرقت ۲ درماتوم، زمان رسیدن به بلوک کامل

متوسط افت میانگین تعداد ضربان قلب پس از انجام بیحسی اسپینال در گروه کلونیدین-پتیدین (b/m)  $19/2 \pm 2/1$  بود که اختلاف آن نسبت به میانگین تعداد ضربان قلب قبل از انجام بیحسی اسپینال معنی دار است ( $p < 0/001$ ). میانگین افت تعداد ضربان قلب پس از انجام اسپینال در گروه بویپواکابین (b/m)  $7/7 \pm 5/6$  بود که اختلاف آن نسبت به میانگین تعداد ضربان قلب قبل از انجام بیحسی اسپینال معنی دار می باشد ( $p < 0/001$ ). متوسط افت تعداد ضربان قلب در گروه CP (b/m)  $25/9 \pm 2/8$  درصد) به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکابین (b/m)  $10/2 \pm 7/3$  درصد) بود ( $p < 0/001$ ) (نمودار ۲).



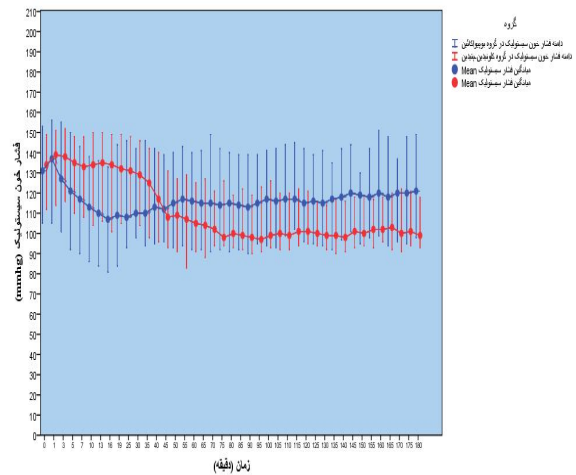
نمودار ۲: مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب در هر دقیقه در دو گروه کلونیدین-

پتیدین و بویپواکابین

### بحث

در این پژوهش زمان رسیدن به بیحسی در سطح  $T_{10}$  در گروه CP به شکل معنی داری کمتر از گروه بویپواکابین بود. زمان رسیدن به بلوک کامل حرکتی در گروه CP، به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکابین بود. زمان درخواست اولین مسکن در گروه CP که به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکابین بود. متوسط افت فشار خون سیستولیک در گروه CP به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکابین بود. استفاده از بویپواکابین که یک امید طولانی اثر می باشد برای ایجاد بیحسی کافی در اعمال جراحی کاربرد گسترده ای دارد ولی با توجه به عوارض قلبی مشاهده شده در مطالعه انجام شده توسط Guinet و همکارانش؛ Udelsmann؛ همچنین عوارض عصبی مشاهده شده در پژوهش Xiong و همکاران در سال ۲۰۰۷؛ Muguruma و همکاران در سال ۲۰۰۶، استفاده از حداقل دوز آن توصیه می شود.<sup>۷-۴</sup> افزودن داروهای گوناگونی به محلول بیحسی برای کاهش این اثرات ناخواسته مورد مطالعه قرار گرفته است که از جمله این داروها می توان به کلونیدین،<sup>۸</sup> پتیدین،<sup>۹،۱۰</sup> مرفین،<sup>۱۱</sup> فنتانیل،<sup>۱۲</sup> سوفتانیل.<sup>۱۳</sup>

بوده و تنها در یک مورد به کمتر از ۹۰ mmHg سقوط کرده ولی در گروه بویپواکابین در ۶ مورد به کمتر از ۹۰ mmHg سقوط کرده است (نمودار ۱ و جدول ۱).



نمودار ۱: مقایسه میانگین فشار خون سیستولیک در دو گروه کلونیدین-پتیدین و بویپواکابین

جدول ۱: مقایسه میزان عوارض در دو گروه کلونیدین - پتیدین و بویپواکابین

عارضه	گروه	CP تعداد (درصد)	بویپواکابین تعداد (درصد)	p
تهوع	گروه	۱ (۴٪)	۷ (۲۸٪)	۰/۰۲
استفراغ	گروه	۱ (۴٪)	۱ (۴٪)	۰/۰۵
< ۵۵ ضربان قلب	گروه	۱۳ (۵۲٪)	۶ (۲۴٪)	۰/۰۴
< ۵۰ ضربان قلب	گروه	۲ (۸٪)	۱ (۴٪)	۰/۰۵
افت فشار خون سیستولیک < ۲۰ درصد	گروه	۲۱ (۸۴٪)	۱ (۴٪)	۰/۰۰۱
افت گذرای فشارخون سیستولیک > ۹۰ mmHg	گروه	۱ (۴٪)	۶ (۲۴٪)	۰/۰۴
خارش	گروه	۱ (۴٪)	-	۰/۳۲
دیپسیون تنفسی	گروه	-	-	۰/۰۵
نیاز به بیهوشی عمومی	گروه	-	-	۰/۰۵

تهوع در گروه CP ۴ درصد (۱ مورد) بود که به شکل معنی داری کمتر از گروه بویپواکابین ۲۸ درصد (۷ مورد) بود ( $p = 0/022$ ). استفراغ در گروه CP ۴ درصد (۱ مورد) که اختلاف معنی داری با گروه بویپواکابین ۴ درصد (یک مورد) نداشت ( $p > 0/05$ ). ۶ مورد از ۷ مورد تهوع ایجاد شده در گروه بویپواکابین همراه افت فشار خون سیستولیک به کمتر از ۹۰ mmHg بود و یک مورد آن نیز به استفراغ منجر شد. تجویز متوکلوپرامید نقشی در کاهش این تهوع نداشت و تنها با افزایش فشار خون سیستولیک پس از تجویز داروی افدرین برطرف گردید اما در گروه CP با وجود افت بیشتر متوسط فشار خون سیستولیک میزان تهوع کمتر بود و با استفاده از آمپول متوکلوپرامید برطرف گردید.

در بررسی مروری که توسط Ngan Kee در سال ۱۹۹۸ به انجام رسید با توجه به پژوهش‌های قبلی مشخص شد پتیدین تنها اپیوئیدی است که علاوه بر اثرات آنالژزیک دارای خواص مشابه با بیحس‌کننده‌های موضعی نیز می‌باشد و می‌توان از آن در جراحی‌های اندام تحتانی، پرنه، بخش تحتانی شکم و سزارین استفاده نمود.<sup>۱۳</sup> هم‌چنین بیهوشی اسپینال با دوز پایین آن در مراحل اولیه زایمان نیز کاربرد دارد و بسیار موثرتر از فنتانیل و سوفنتانیل می‌باشد.<sup>۱۳</sup> البته با توجه به نیاز به استفاده از دوز بالاتر جهت دستیابی به نتیجه مطلوب با عوارض جانبی از جمله هیپوتانسیون، برادیکاردی، کاهش سطح هوشیاری، دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ و خارش همراه بوده است.<sup>۹،۱۰،۱۳،۱۴</sup>

کلونیدین آگونیست گیرنده آلفا دو با خواص سداتیو، سمپاتولیتیک و آنالژزیک می‌باشد و به تنهایی نیز در بی-حسی اسپینال به کار رفته است که به علت استفاده از دوزهای بالا با عوارض جانبی همراه بوده است.<sup>۱۵-۱۷</sup> در مطالعه‌ای که توسط Elia و همکاران در سال ۲۰۰۸ انجام شد نشان داده شد که این دارو با موفقیت به همراه بوپروکائین، میپوکائین، پرلوکائین، تراکائین و سایر بیحس‌کننده‌های موضعی در بی‌حسی اسپینال قابل استفاده است.<sup>۸</sup> مهمترین عوارض این دارو با دوزهای  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  تا  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  برادیکاردی، هیپوتانسیون نسبی و اختلال هوشیاری نام برده‌اند و برخلاف پتیدین اشاره‌ای به خارش و دپرسیون تنفسی برای این دارو نشده است.<sup>۱۶</sup> در پژوهشی که نتایج آن توسط Strebel و همکاران در سال ۲۰۰۴ منتشر گردید دوز پیشنهادی معمول برای افراد بزرگسال ۱۵۰ تا ۳۰۰ میکروگرم ذکر شده که با پایداری نسبی همودینامیک بیمار ولی با اختلال هوشیاری واضح همراه بوده است.<sup>۱۵</sup>

نتایج این مطالعه نشان داد که زمان رسیدن به بی‌حسی در سطح  $T_{10}$  در گروه CP به شکل معنی‌داری کمتر از گروه بوپروکائین بوده ولی زمان پسرفت ۲ درماتوم در گروه CP به شکل معنی‌داری کمتر از گروه بوپروکائین بود. این موضوع بیانگر زمان کوتاه مورد نیاز برای آماده شدن بیمار جهت انجام جراحی در استفاده از ترکیب کلونیدین-پتیدین نسبت به داروی بوپروکائین می‌باشد. این ترکیب از نظر زمانی قابل مقایسه با داروی رایج لیدوکائین است.<sup>۱۸</sup> بنابراین در اعمال جراحی که نیازمند سرعت دستیابی به بیحسی مناسب برای شروع جراحی می‌باشند مناسب است. استفاده از ترکیب CP جهت انجام اعمال جراحی با طول زمان بیشتر از ۲ ساعت مناسب نمی‌باشد و این یافته، نقطه ضعف این ترکیب در مقایسه با بوپروکائین است. در ضمن زمان اندازه‌گیری شده در این پژوهش برای پسرفت ۲ درماتوم در گروه بوپروکائین از نتایج درج شده در کتاب‌های مرجع<sup>۲۰</sup> بیشتر بود که شاید به علت تفاوت‌های نژادی باشد و نیازمند انجام بررسی‌های بیشتر است. بالاترین سطح بیحسی در مقاطع زمانی مشخص شده، در گروه کلونیدین-

پتیدین دارای بیشترین فراوانی در سطح  $T_8$  و در گروه بوپروکائین در  $T_7$  بود. این موضوع بیانگر کارایی مناسب ترکیب دارویی کلونیدین-پتیدین و داروی بوپروکائین برای ایجاد سطح بیحسی مناسب جهت انجام اعمال جراحی اندام تحتانی و لگن می‌باشد.<sup>۱۸</sup> زمان رسیدن به بلوک کامل حرکتی در گروه کلونیدین-پتیدین، به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه بوپروکائین و زمان برگشت بلوک حرکتی به یک نمره کمتر در گروه کلونیدین-پتیدین به شکل معنی‌داری کمتر از گروه بوپروکائین بود. این یافته بیانگر بیشتر بودن زمان مورد نیاز برای ایجاد بلوک کامل حرکتی در ترکیب داروی کلونیدین-پتیدین در مقایسه با داروی بوپروکائین است و در صورت نیاز به بلوک حرکتی کامل از ابتدای شروع عمل جراحی، این موضوع ممکن است باعث محدودیت در استفاده از این ترکیب دارویی شود. اگر چه با توجه به سدیشن مناسب در استفاده از ترکیب کلونیدین-پتیدین، در عمل هیچ یک از جراحان حتی در اعمالی نظیر ACL شکایتی از این موضوع نداشته و بیمار نیز هیچ تمایلی در حرکت اندام نداشت و فقط در صورت درخواست پزشک پاهای خود را حرکت می‌داد. به همین علت عدم وجود بلوک حرکتی کامل، محدودیتی در انجام اعمال جراحی مختلف ایجاد نکرد. میزان آرامبخشی حین عمل در گروه CP و در گروه بوپروکائین به شکل معنی‌داری در دو گروه متفاوت می‌باشد. این یافته از مزایای استفاده از ترکیب دارویی کلونیدین-پتیدین در مقایسه با داروی بوپروکائین در حین و بعد از عمل می‌باشد و از بی‌قراری بیماران جلوگیری می‌نماید و نیاز به استفاده از داروهای آرامبخش را کاهش می‌دهد. در هنگام استفاده از داروی بوپروکائین بعد از انجام بیحسی اسپینال در بعضی از بیماران بخصوص بیماران ارتوپدی، برای مدت کوتاهی حالت خواب‌آلودگی (میزان سدیشن=۲) ایجاد شد که به نظر می‌رسد به علت رهایی بیمار از درد به دنبال ساعت‌ها تحمل درد و بی‌خوابی باشد. در ضمن در ساعت سوم بعد از انجام بیحسی اسپینال درجاتی از بقراری در گروه بوپروکائین مشاهده شد که به ادعای بیماران ناشی از خستگی به علت پوزیشن ثابت و محیط اتاق عمل بود. اثرات فیزیولوژیک درد پس از عمل بر روی سیستم‌های مختلف بدن از جمله سیستم‌های تنفسی، قلبی و عروقی، اندوکراین، ایمنی، انعقادی، گوارشی و ادراری و هم‌چنین نقش مثبت کاهش درد پس از عمل بر روی کاهش این عوارض به خوبی توسط Barash و همکاران در سال ۲۰۰۶ شرح داده شده است.<sup>۲۰</sup> در مطالعه‌ی Strebel و همکاران که اثرات اضافه نمودن کلونیدین به بوپروکائین با دوزهای مختلف انجام شد، استفاده از کلونیدین باعث طولانی شدن زمان بلوک حسی و زمان درخواست اولین مسکن شد.<sup>۱۵</sup> افزایش زمان بلوک حسی به خوبی در مطالعه Grace و همکاران نیز نشان داده شد.<sup>۲</sup> در این پژوهش نیز زمان درخواست اولین مسکن در گروه کلونیدین-پتیدین به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه بوپروکائین بود. این موضوع نشان می‌دهد ترکیب

یک مورد به زیر ۹۰ میلی متر جیوه سقوط کرده ولی در گروه بویپواکابین در ۶ مورد به زیر ۹۰ میلی متر جیوه سقوط کرده است. متوسط افت تعداد ضربان قلب نیز در گروه کلونیدین-پتیدین به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکابین بود. بنابراین می توان انتظار داشت که کاهش فشار خون و ضربان قلب در گروه CP در مقایسه با داروی بویپواکابین باعث کاهش میزان خونریزی حین عمل شود بدون این که این کاهش فشار خون در محدوده خطرناک و نگران کننده قرار گیرد. هم چنین استفاده از ترکیب کلونیدین-پتیدین در بیمارانی که نباید افزایش ضربان قلب داشته باشند و هم چنین بیمارانی که از کاهش ضربان قلب سود می برند، می تواند مفید باشد.

در پایان با توجه به نتایج به دست آمده، استفاده از بویپواکابین در جراحی روی اندام تحتانی و لگن توصیه می شود ولی در بیمارانی که باید از افزایش فشار خون یا ضربان قلب در آن ها پرهیز شده و یا حتی از کاهش فشار خون و تعداد ضربان قلب، سود می برند و عمل آن ها کمتر از دو ساعت طول می کشد، استفاده از ترکیب CP توصیه می شود. در ضمن استفاده از ترکیب کلونیدین-پتیدین بی درد بعد از عمل قابل قبولی دارد که می تواند مورد توجه قرار گیرد.

### سیاسگزاری

این پژوهش نتیجه پایان نامه دستیاری بیهوشی با شماره ثبت ۴۳۹۹ در دانشگاه علوم پزشکی ایران و شماره ثبت IRCT13890301399 N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران می باشد.

### References

- Brown DL. Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 7<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010: 1611-1612, 1614-1615.
- Larson MD, Tait and Caglieri. The first anesthetic in America. *Anesthesiology* 1996; 85(4): 913-9.
- Grace D, Bunting H, Milligan KR and Fee JP. Postoperative analgesia after coadministration of clonidine and morphine by the intrathecal route in patients undergoing hip replacement. *Anesth Analg* 1995; 80(1): 86-91.
- Guinet P, Estebe JP, Ratajczak-Enselme M, et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous infusion of bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine, and lidocaine in anesthetized ewes. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34(1): 17-23.
- Udelsmann A, Lorena SE, Girioli SU, et al. Hemodynamic effects of local anesthetics intoxication: experimental study in swine with levobupivacaine and bupivacaine. *Acta Cir Bras* 2008; 23(1): 55-64.
- Xiong LZ, Wang Q, Liu MY, et al. Shenfu injection attenuates neurotoxicity of bupivacaine in cultured mouse spinal cord neurons. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120(22): 1958-62.
- Muguruma T, Sakura S, Kirihara Y and Saito Y. Comparative somatic and visceral antinociception and neurotoxicity of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and dextropropivacaine in rats. *Anesthesiology* 2006; 104(6): 1249-56.
- Elia N, Culebras X, Mazza C, et al. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33(2): 159-67.
- Shrestha BR, Maharjan SK, Thapa C. Comparative study between bupivacaine heavy vs pethidine intrathecally to study early haemodynamic changes and postoperative analgesia in patients undergoing caesarean section. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2007; 5(2): 166-72.
- Ehikhametalor KO, Nelson M. Intrathecal pethidine as sole anaesthetic agent for operative procedures of the lower limb, inguinal area and perineum. *West Indian Med J* 2001; 50(4): 313-6.
- Gehling M, Luesebrink T, Kulka P and Tryba M. The effective duration of analgesia after intrathecal morphine in patients without additional opioid analgesia: a randomized double-blind multicentre study on orthopaedic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(8): 683-8.

داروی کلونیدین-پتیدین اثرات ضد درد مناسبی برای زمان بعد از عمل ایجاد می کند و می تواند تأثیر خوبی در کاهش عوارض بعد از عمل داشته باشد. در مطالعه Siddall و همکاران نیز افزایش اثر بیدردی و کاهش نیاز به مسکن بعد از عمل در استفاده هم زمان از کلونیدین-مورفین مورد تأیید قرار گرفت.<sup>۲۱</sup> در مطالعه Strebel و همکاران که اثر اضافه نمودن کلونیدین با دوزهای متفاوت بر روی بویپواکابین مورد بررسی قرار گرفت اختلاف معنی داری در همودینامیک بیمار در دوزهای بالاتر از ۱۵۰ میکروگرم وجود نداشت ولی با دوز ۷۵ میکروگرم اختلاف معنی دار بود و نمودار به شکل U ترسیم شد.<sup>۱۵</sup> در مطالعه Grace و همکاران نیز که مقایسه سه گروه به صورت پلاسبو-بویپواکابین، بویپواکابین-مورفین و بویپواکابین-مورفین-کلونیدین انجام گرفت نیز فشار خون در گروه کلونیدین از دو گروه دیگر کمتر بود ولی تفاوت معنی داری از نظر ضربان قلب در سه گروه مشاهده نشد.<sup>۲</sup> براساس یافته های منتشر شده توسط Marchal و همکاران در سال ۲۰۰۱ نتایج مثبت استفاده از کلونیدین به عنوان پیش دارو در کاهش میزان خونریزی حین عمل نشان داده شد.<sup>۲۲</sup> هم چنین در پژوهشی که توسط Quintin و همکارانش در سال ۱۹۹۶ انجام گرفت، ثبات همودینامیک بیمار با استفاده از کلونیدین در اعمال جراحی بزرگ به خوبی نشان داده شده است.<sup>۲۳</sup> با توجه به یافته های این پژوهش نیز متوسط افت فشار خون سیستولیک در گروه کلونیدین-پتیدین به شکل معنی داری بیشتر از گروه بویپواکابین بود. با وجود افت بیشتر میانگین فشار خون ناشی از ترکیب CP نسبت به داروی بویپواکابین، این کاهش پایدارتر بوده و تنها در

12. DeBalli P, Breen TW. Intrathecal opioids for combined spinal-epidural analgesia during labour. *CNS Drugs* 2003; 17(12): 889-904.
13. Ngan Kee WD. Intrathecal pethidine: pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26(6): 137-146.
14. Booth JV, Lindsay DR, Olufolabi AJ, et al. Subarachnoid meperidine (Pethidine) causes significant nausea and vomiting during labor. *Anesthesiology* 2000; 93(2): 418-21.
15. Strebel S, Gurzeler JA, Schneider MC, et al. Small-dose intrathecal clonidine and isobaric bupivacaine for orthopedic surgery: a dose-response study. *Anesth Analg* 2004; 99(4): 1231-8.
16. Dobrydnjov I, Axelsson K, Thorn SE, et al. Clonidine combined with small dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: A randomized double blinded study. *Anesth Analg* 2003; 96(5): 1496-503.
17. Filos KS, Goudas LC, Patroni O and Polyzou V. Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. A dose - response study. *Anesthesiology* 1994; 81(3): 591-601.
18. Robert K. Stoelting, Ronald D. Miller. *Basics of anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2007: 255.
19. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010: 1665.
20. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006: 1405-40.
21. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, et al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000; 91(6): 1493-8.
22. Marchal JM, Gómez-Luque A, Martos-Crespo F, et al. Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(5): 627-33.
23. Quintin L, Bouilloc X, Butin E, et al. Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients: a double blind, controlled, randomized study. *Anesth Analg* 1996; 3(4): 87-95.

## Comparison of co-administration of clonidine and pethidine with bupivacaine during spinal anesthesia

Farnad Imani,<sup>1</sup> Reza Salmanian,<sup>2</sup> Hamidreza Feiz<sup>3</sup>

Received: 31/Jul/2010

Accepted: 24/Aug/2010

**Background:** The aim of this study was to evaluate using the combination of pethidine and clonidine in order to produce synergistic effect for blocking of pain pathways in spinal cord and decrease the adverse effects of each drug and comparison it with bupivacaine.

**Materials and Method:** This is a randomized double blind controlled clinical trial which was approved by the ethics committee of Iran University of Medical Sciences. Fifty patients (25 patients in each groups) in ASA class 1 or 2 which were selected for surgery on lower limbs, entered into the study. The patients were randomly allocated in two groups and received following regimens: CP (spinal anesthesia with combination of clonidine 0.75 µg/kg and pethidine 0.75 mg/kg) and B (spinal anesthesia with bupivacaine 0.5%, 15 mg).

**Results:** The onset time of sensory block on T10 in group CP (5.9±1.6 min) was significantly less than group B (9.2±2.3 min) [ $p<0.001$ ]. The time to complete motor block in group CP (38.8±5.7 min) was significantly longer than group B (19.6±4.7 min) [ $p<0.001$ ]. The time to the first analgesic request was significantly longer in the group CP (11.6±2 h) than the group B (6±0.8 h) [ $p<0.001$ ]. Mean drop in the systolic blood pressure in group CP (22.6%±2.4%) was significantly more than group B (11%±4.3%) ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** It is recommended to use bupivacaine for anesthesia in operations on pelvis and lower limbs but it is better to co-administer clonidine and pethidine in patients who must be avoided from raising blood pressure and heart rate and with less than two hours operation time. [ZJRMS, 13(2): 31-37]

**Keywords:** Spinal anesthesia, clonidine, pethidine, bupivacaine

1. Associate Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Resident of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Assistant Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Please cite this article as:* Imani F, Salmanian R, Feiz H. Comparison of co-administration of clonidine and pethidine with bupivacaine during spinal anesthesia. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS) 2011; 13(2): 31-37.