

اثر کلونیدین خوراکی به عنوان پیش دارو بر تغییرات همودینامیک بیماران تحت درمان تشنج

غلامحسین سرگزی*، دکتر شهرام برجیان بروجنی**، اسدا... کیخانی*، علی نویدیان***، علیرضا تیموری****

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پیراپزشکی، گروه بیهوشی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیهوشی و مراقبت های ویژه

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۷/۲۶

*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پرستاری، گروه پرستاری

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۲۵

**** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، اداره آمار و اطلاعات

چکیده

زمینه و هدف: تشنج درمانی به عنوان یک روش درمانی موثر به ویژه در بیماران افسرده مقاوم به درمان انتخاب می شود. این روش درمانی علاوه بر اثرات مثبت روان پزشکی دارای عوارضی از قبیل بی نظمی های قلبی، افزایش فشار خون و سکتة قلبی ناشی از آن نیز می باشد. جهت کنترل و کاهش عوارض یاد شده از روش ها و داروهای متعددی استفاده می شود. در این مطالعه تاثیر قرص کلونیدین خوراکی که از دسته داروهای آلفا دوآگونیست می باشد به عنوان پیش دارو بر پاسخ های همودینامیکی پس از تشنج درمانی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار: در این کار آزمایی بالینی دوسوکور از نوع Cross-over در سال 1382 تعداد 37 بیمار با کلاس I و II کاندید تشنج درمانی در بیمارستان روان پزشکی بهاران زاهدان در سه گروه (دارونما، گروه 0/1 میلی گرم و گروه 0/2 میلی گرم کلونیدین) مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از القای بیهوشی یکسان در هر سه گروه 2 تا 3 دقیقه بعد از تشنج درمانی تعداد ضربان قلب و فشار متوسط شریانی کنترل و میانگین آنها با استفاده از آزمون های آماری مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: کلونیدین خوراکی موجب کاهش معنی داری ضربان قلب ($P < 0/001$) و کاهش نسبی فشار متوسط شریانی گردید. زمان تشنج، برگشت تنفس خود به خودی و ریکاوری در بیماران سه گروه، اختلاف معنی داری را نشان نداد. **نتیجه گیری:** با توجه به نتایج این بررسی پیشنهاد می شود در بیمارانی که کاندید تشنج درمانی هستند به خصوص افرادی که از ثبات قلبی مناسبی

مقدمه

ممکن است بعلة تحریکات شدید سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک متعاقب آن بی نظمی های قلبی اختلالات قلبی عروقی افزایش شدید فشار خون، جریان خون مغز و ضربان قلب و سکتة مغزی

تشنج درمانی¹ روش موثری برای درمان بیماران افسرده مقاوم به درمان و سایر اختلالات روان پزشکی می باشد⁽¹⁾ گرچه تشنج درمانی یک روش بی خطر محسوب می شود ولی

1 Electroconvulsive therapy

خوراكي به عنوان پيش دارو در کاهش تحريكات حاد هموديناميكي متعاقب تشنج درمانی موثر است و از افزايش ضربان قلب و فشار خون جلوگیری می کند.⁽⁹⁾ با توجه به این که ظاهراً مطالعه ای روی اثر کلونیدین بر پاسخ های همودینامیک، طول مدت تشنج، زمان برگشت تنفس خود به خودی، بازکردن چشم و ریکواری بیماران در خلال تشنج درمانی در ایران انجام نشده، در این مطالعه تاثیر این دارو بر موارد فوق الذکر در بیماران که کاندید تشنج درمانی بودند مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار در این مطالعه دوسوکور متقاطع (cross over study) تعداد 37 بیمار در کلاس I و II بیهوشی براساس رده بندي انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا (American Society of Anesthesiology; ASA) که در مجموع در طول مطالعه کاندید 111 مورد تشنج درمانی بودند، در بیمارستان روانپزشکی بهاران زاهدان در نیمه دوم سال 1382 مورد بررسی قرار گرفتند. برای ورود بیماران به مطالعه، پس از اطمینان از دارا بودن شرایط اجرای مطالعه، با بیمار (و در موارد لزوم با بستگانشان) در مورد انجام طرح تحقیقاتی و اهداف و روش اجرای طرح صحبت می شد و در صورت رضایت به شرکت در طرح تحقیقاتی، از ایشان رضایت نامه آگاهانه (به صورت کتبی) گرفته می شد. بیماران که دارای اختلالات قلبی عروقی، کلیوی، کبدی و ضایعات ارگانیک مغزی بودند، وارد مطالعه نمی شدند.

در کل 37 بیمار و هر بیمار سه نوبت در مطالعه شرکت نمودند. در طول مطالعه 60 تا 90 دقیقه قبل

اتفاق افتد.⁽¹⁻³⁾ براساس آماری که در حد فاصل سال های 1974 تا 1983 در بیمارستان های کالیفرنیاي آمریکا گرفته شده متعاقب تشنج در مانی، 35 مورد ایست قلبی گزارش گردیده است.⁽¹⁾ پیشگیری یا کاهش پاسخ های همودینامیکی ناشی از تشنج درمانی به ویژه در افراد مسن با اختلالات ضربان قلب، فشار خون و سکتة اخیر قلبی می تواند از عوارض جدی و خطرات تهدید کننده آن جلوگیری کند.⁽⁴⁾

داروها و روش های متعدد دي تاکنون جهت کنترل عوارض یاد شده بکار گرفته شده ولی به دلایل مختلف تاکنون به عنوان يك روش استاندارد برای استفاده از هیچ يك از آنها اتفاق نظر وجود ندارد، بعضی از این روش ها استفاده از داروهای نظیر دیلتیازم، نیتروگلیسرین، بتابلوکرها، نیفدیپین و کلونیدین می باشد.⁽⁵⁻¹¹⁾

کلونیدین يك آلفادو آگونیست است که تاثیر آن بر مرکز قلب و عروق در ساقه مغز ایجاد می شود. کلونیدین باعث تخلیه فیبرهای سمپاتیک پره گانگلیونیک شده، سیستم پاراسمپاتیک را تحریک کرده و باعث آهسته شده ضربان قلب، افزایش تون واگ و تسکین می شود. بعضی از اثرات ضد فشار خون این دارو به وسیله فعال شدن رسپتورهای آلفادو که تضعیف کننده آزادسازی آدرنالین از انتهای اعصاب محیطی می باشد صورت می گیرد.⁽¹²⁾ داروهای تحریک کننده آلفادو آدرنرژیک پاسخ سمپاتو آدرنال ناشی از استرس و تحریکات دردناک را کاهش داده و در نتیجه باعث تثبیت وضعیت همودینامیک حین القای بیهوشی در طول عمل جراحی می شود.^(13 و 14) مطالعه ای نشان داد که کلونیدین

از تشنج درمانی و پس از کنترل فشار خون و ضربان قلب پایه، بر حسب گروهی که بیمار در آن قرار می‌گرفتند، داروی لازم برایشان تجویز می‌شد. همان‌طور که ذکر شد از آنجایی که طراحی مطالعه به صورت متقاطع (cross over study) بود، هر بیمار در طول مطالعه در هر سه گروه مورد بررسی قرار می‌گرفت. در گروهی که در ادامه از آن به عنوان گروه اول یاد خواهیم نمود، یک قرص ویتامین ث برای بیمار تجویز می‌شد، در گروه دوم نصف قرص کلونیدین (0/1 میلی گرم کلونیدین) و گروه سوم یک قرص کامل کلونیدین (0/2 میلی گرم کلونیدین) همراه بالیوان آب تجویز می‌شد. خاطر نشان می‌گردد، این نام گذاری گروه‌ها ربطی به ترتیب تخصیص افراد در گروه‌های فوق‌الذکر نداشته و در واقع ترتیب شرکت بیمار در مطالعه به صورت تصادفی تعیین می‌شد. خود بیماران و همچنین پزشک‌ی که نتیجه مداخله را ارزیابی

پروپوفول 0/75 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن و آمپول اسکولین 1 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار. به فاصله زمانی یک دقیقه پس از تجویز اسکولین و شلی مناسب عضلانی تشنج درمانی با دستگاه مربوطه توسط پزشک معالج انجام می‌گرفت و همه بیماران از شروع القاء بیهوشی تا برگشت تنفس خود به خودی تحت حمایت تنفس کمکی با اکسیژن ۱۰۰ درصد قرار داشتند. طول مدت تشنج، تعداد ضربان قلب و فشار متوسط شریانی ۲ تا ۳ دقیقه پس از اتمام تشنج و همچنین زمان شروع تنفس خود به خودی و بازکردن چشم با تحریک کلامی هر سه گروه بیماران کنترل و ثبت می‌گردید. برای محاسبه فشار متوسط شریانی بیمار در هر قرائت، فشار سیستولی بیمار بعلاوه دو برابر فشار دیاستولی وی به عدد ۳ تقسیم شده است.

جدول 1: مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب و فشار متوسط شریانی در انتهای، اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS

گروه متغیر	گروه دارونما		گروه نصف قرص		گروه 1 قرص	
	میانگین و انحراف معیار		میانگین و انحراف معیار		میانگین و انحراف معیار	
	p	پس از تشنج	p	پس از تشنج	p	پس از تشنج
ضربان قلب	/001	19/64 89/34±	/001	±26/52 104/94	/004	26 /75± 97/16
فشار متوسط شریانی	/001	±25/32 89/01	/001	±23/92 110	/001	/05±20/96 107

می‌کرد، از گروه درمانی بیمار بی‌اطلاع بودند. اگرچه هنگام اخذ رضایت نامه، به بیمار این آگاهی داده شده بود که در هر سه گروه درمانی شرکت داده خواهد شد. پس از انتقال بیماران به بخش تشنج درمانی و کنترل فشار خون و ضربان قلب توسط دس‌تگاه اتوماتیک، طرح بیهوشی زیر به صورت وریدی و یکسان برای همه آنان اجرا می‌گردید. آمپول آتروپین 0/5 میلی‌گرم، آمپول رمی فنتانیل 50 میکروگرم و آمپول

مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت و برای مقایسه میانگین‌ها از (Paired t-آزمون‌های تی زوج) (Repeated test) و آنالیز واریانس از نوع تکرار سنج (Repeated Measure ANOVA) استفاده شد.

یافته‌ها از 37 بیمار مورد مطالعه 18 نفر با میانگین سنی 25/17 سال زن و 19 نفر با میانگین سنی 25 سال مرد بودند. جدول شماره 1 به مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب و فشار خون افراد تحت بررسی با استفاده از آزمون تی زوجی (paired

آماري معني دار بوده است . جدول شماره 2 مقايسه تغييرات ميانگين ضربان قلب در سه گروه را بعد از تشنج درماني نشان مي دهد.

(T-test) در سه گروه مي پردازد. همان گونه که مشاهده مي شود در اين تحليل در هر سه گروه تحت بررسي تفاوت هاي قبل با بعد از تشنج درماني براي هر دو متغير از نظر

جدول 2 : مقايسه ميانگين ضربان قلب و فشار متوسط شرياني بعد از الكترو شوک در سه گروه تحت بررسي با استفاده از آناليز واريانس (ANOVA)

P	گروه			متغير
	گروه 1 قرص ميانگين و انحراف معيار	گروه نصف قرص ميانگين و انحراف معيار	گروه دارونما ميانگين و انحراف معيار	
0/001	97/16± 26/75	104/5± 26/53	111/05± 22/83	ضربان قلب
0/279	107/05± 20/97	110/16± 23/93	113/73 20/66±	فشار متوسط شرياني
0/594	40/27	37/11	42/30	طول مدت تشنج
0/739	151/57	146/62	155/84	برگشت خود بخودي تنفس
0/646	259/27	281/89	268/32	بازکردن چشم و بيداري

همان‌طور که ملاحظه مي شود، تفاوت بين ميانگين گروه ها از نظر آماری معنی دار بوده است ($P < 0/001$). ردیف دوم جدول شماره 2 نیز فشار متوسط شریانی را در سه گروه پس از تشنج درمانی نشان می دهد. همان‌گونه که ملاحظه می شود، تفاوت میانگین فشار متوسط شریانی بین گروه ها از نظر آماری معنی دار نبود است ($P > 0/279$).

از نظر میانگین طول مدت تشنج، برگشت تنفس خود به خودی و بازکردن چشم و بیداری در سه گروه هیچ تفاوت معنی دار آماری از نظر مدت تشنج، برگشت تنفس خود به خودی و بازکردن چشم و بیداری مشاهده نگردید (جدول 2).

نتایج مطالعه نشان داد که مصرف کلونیدین خوراکی به عنوان پیش دارو از افزایش نامطلوب ضربان قلب بعد از تشنج درمانی جلوگیری می کند. در مورد متوسط فشار شریانی هم اگرچه از نظر آماری کاهش رخ داده معنی دار نمی باشد، ولی همان طور که در جدول شماره 2 مشاهده می شود با افزایش دوز دارو کاهش بیشتری در فشار متوسط شریانی رخ داده است.

یافته های حاصل از این بررسی نشان می دهد که میانگین ضربان قلب بیماران بعد از تشنج درمانی در گروه های مختلف مورد مطالعه نسبت به میانگین ضربان قلب پایه همان گونه که انتظار می رفت افزایش معنی داری از نظر آماری را نشان می دهد.

همچنین مقایسه میانگین های ضربان قلب سه گروه نشان داد که افزایش میزان داروی کلونیدین خوراکی می تواند در کاهش ضربان قلب بعد از تشنج درمانی به عنوان اثر مطلوب درمانی موثر

باشد به این صورت که گروه دریافت کننده یک قرص کلونیدین، کمترین میزان افزایش و گروه دارونما بیشترین افزایش ضربان قلب را دارا بودند. در مطالعه مشابهی که در آمریکا اجرا شد، نتایجی همانند مطالعه حاضر بدست آمد. در مطالعه مذکور نیز از کلونیدین خوراکی به عنوان پیش دارو در کاهش تحریکات حاد همودینامیکی متعاقب تشنج درمانی استفاده شده بود.⁽⁹⁾ اثرات ضد فشار خون کلونیدین به وسیله فعال شدن رسپتورهای آلفا دو که تضعیف کننده آزاد سازی آدرنالین از انتهای اعصاب محیطی می باشد صورت می گیرد.⁽¹²⁾ در مورد تاثیر کلونیدین خوراکی بر فشار متوسط شریانی که بخش دیگری از اهداف این مطالعه می باشد، یافته ها نشان داد که میزان افزایش فشار متوسط شریانی بعد از تشنج درمانی در گروه دریافت کننده یک قرص کلونیدین، به ترتیب کمتر از گروه 1/2 قرص و گروه دارونما بود و همانند ضربان قلب تاثیر این دارو در کاهش فشار متوسط شریانی قابل ملاحظه می باشد، با این تفاوت که تغییرات فشار متوسط شریانی از نظر آماری معنی دار نبود که این نتیجه شاید به دلیل میزان داروی مصرفی در این مطالعه باشد زیرا در مطالعه ای دیده شد که استفاده از دوز بالای کلونیدین بیشتر از 0/2 تا 0/3 میلی گرم موجب کاهش معنی دار فشار متوسط شریانی بعد از تشنج درمانی می گردد.⁽⁵⁾ علاوه بر تاثیر کلونیدین در جلوگیری از افزایش بی رویه ضربان قلب و فشار متوسط شریانی، نتایج این بررسی مؤید این است که داروی کلونیدین بر متغیرهایی هم چون زمان تشنج، برگشت تنفس خود به

تأثیر منفی چشمگیری بر طول مدت تشنج و ریکاوری بیماران ندارد، لذا پیشنهاد می شود در بیمارانی که کاندید تشنج درمانی هستند به خصوص افرادی که از ثبات قلبی مناسبی برخوردار نیستند، از این دارو به عنوان پیش دارو قبل از تشنج درمانی استفاده شود. سپاسگزاری در پایان از مسئولین و همکاران بیمارستان روانپزشکی بهاران زاهدان که کمال همکاری و مساعدت لازم را در انجام و اجرای این طرح داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

خود و باز کردن چشم و ریکاوری بیماران تأثیر منفی نداشته که این خود از اثرات مثبت و فواید درمانی این دارو محسوب می شود. در همین رابطه نتایج مطالعات انجام شده دیگر نیز نشان داده است که کلونیدین خوراکی علاوه بر اثرات مثبت بر متغیرهای همودینامیکی، تغییرات بارز و آشکاری بر زمان تشنج و بازکردن چشم و ریکاوری بیماران نداشته است.^(5 و 9) با توجه به یافته های این مطالعه که کلونیدین خوراکي اولاً با تضعیف واکنش های استرس زا و دردناک موجب تثبیت وضعیت همودینامیکی به خصوص ضربان قلب شده و ثانیاً

References

1. Schoenfeld H, Muhm M. Bigeminy during electroconvulsive therapy resolves spontaneously. *Germany Psychiatry* 2004; 7:45-8.
2. Abrams R. *Electroconvulsive therapy*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1997. PP.47-76.
3. Lopez-Gomez D, Sacher-Corral MA, Cobo JV, et al. Myocardial infarction after electroconvulsive therapy. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:536-7.
4. Weinger MB, Paridge BL, Hauger R, et al. Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 1991; 73: 556- 62.
5. Zenichiro Wajima, Tatsusuke Yoshikawa, Akira Ogura, et al. The effects of Diltiazem on hemodynamics and seizure duration during electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 2001; 92: 1327- 30.
6. Paraba AL, Chaudhari LS. Use of nitroglycerin ointment to prevent hypertensive responses during electroconvulsive therapy: a study of 50 cases. *J Postgrad Med* 1992; 38: 55- 7.
7. Castelli L, Steiner LA. Comparative effect of esmolol and labetalol to attenuate hyperdynamic states after electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 1995; 80:557- 61.
8. Kalayama B, Alexopoulos GS. Nifedipine in the treatment of blood pressure rise after ECT. *Convuls Ther* 1989; 5: 110- 3.
9. Wen FU, Louis A, Paul F, et al. Is oral clonidine effective modifying the acute hemodynamic Response during electroconvulsive therapy? *Anesth Analg* 1998; 86: 1127- 30.
10. Andersen FA, Arslond D, Larsen H, et al. Effects of combined Methohexiton remifentanil anesthes in electroconvulsive therapy. *Scand* 2001; 45:830- 3.
11. Laurito CE, Baughman VL, Backer GL, et al. The effectiveness of oral clonidine as a

- sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy. *J Clin Anesth* 1991; 3: 186- 93.
12. Wright RMC, Carabine UA, Orr DA, et al. Preanesthetic medication with clonidine. *Br J Anesth* 1990; 65: 628- 35.
13. Brunton Laurence L, editor. Goodman and Gilman the pharmacological basis of therapeutic. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.PP. 789-868.
14. Hayashi Y, Maze M. Alpha- 2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anesth* 1993; 71: 108- 18.

Effects of oral clonidine on the hyper dynamic responded after electroconvulsive therapy

Sargazi Gh., MS*; Borjian Boroojeny SH., MD** ; Keikhaei A., MS *
Navidian A., MS ***; Teimouri AR., MS****

Background: *Electroconvulsive therapy (ECT) is an effective treatment of major depression and other psychological disorders especially resistant to medical therapy. ECT has some side effects such as cardiac arrhythmia, hypertension. Myocardial infarction and cerebrovascular accident. Therefore, prevention or attenuation of these hyper dynamic responses could decrease or prevent side effects, though some medications have been used for hyper dynamic responses. In this study we assessed oral clonidine (one α_2 versus drug) as premedication on the hemodynamic responses of ECT.*

Methods and Materials: *this clinical trial was designed as: randomly, double blind and cross-over study in which 37 patients of ASA class I and II were candidates for ECT in Baharan hospital of Zahedan, received one of the three regimens of treatment as: placebo, 100 and 200 μ g of clonidine. We of course recorded heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) before and after ECT. Anaesthetic method was the same for all patients and at the end we could compare the peak measured HR, and MAP with the baseline values.*

Results: *We found that oral clonidine could prevent tachycardia ($P < 0.001$) and partially prevent hypertension after ECT. However, convulsion time, spontaneous breathing and recovery time was equal for all three groups.*

Conclusions: *Oral clonidine by easing stress and/or painful responses can stabilize hemodynamics status specially HR after ECT. Though, the drug had no significant effect on convulsion and recovery times whatsoever. Therefore, we would put forward usage of oral clonidine as premedication for ECT particularly in patients with decreased cardiac reserve*

KEY WORDS: *Electroconvulsive therapy, Clonidine, Homodynamic*

*Anesthesia Dept, Paramedical School, Zahedan University of Medical Science and health services, Zahedan, Iran.

**Anesthesia Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Science and health services, Zahedan, Iran.

***Nursing Dept, Faculty of Nursing and Midwifery Education, Zahedan University of Medical Science and health services, Zahedan, Iran.

**** Statistics and Information Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Science and health services, Zahedan, Iran.