

بررسی تأثیر پیش داروی خوراکی کلونیدین بر میزان پایداری علائم قلبی عروقی در حین عمل و توزیع فراوانی عوارض قلبی پس از عمل در اعمال جراحی غیر قلبی

دکتر پروین ساجدی*، دکتر احمد یراقی**، دکتر غلامرضا خلیلی**

* دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
** استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۶/۸/۹

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۲/۸

چکیده

بیشتر ایسکمی‌های قلبی در پایان جراحی و زمان بیداری پس از بیهوشی پدید می‌آیند که ناشی از افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک بوده، که با روش‌های مختلف می‌توان آن را کاهش داد. از جمله داروهای موثر به این منظور آلفا دو آگونیست‌ها می‌باشند. هدف از انجام این پژوهش بررسی تأثیر استفاده از کلونیدین خوراکی به عنوان پیش داروی بیهوشی بر پایداری قلبی عروقی در حین عمل جراحی و پیشگیری از عوارض قلبی عروقی پس از عمل بود.

۸۸ نفر بیمار در دو گروه وارد پژوهش شدند. پیش از شروع بیهوشی، گروه پژوهش ۰/۱ میلی‌گرم کلونیدین و گروه شاهد دارونما دریافت کردند. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب در پنج زمان اندازه‌گیری و ثبت گردید. تغییرات مانیتورینگ قلبی در حین عمل و در اتاق بهبودی و نیز در زمان وقوع عوارض قلبی در روز اول پس از عمل در پرسشنامه ثبت شد. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب تجزیه و تحلیل و مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

مقایسه‌ی میانگین فشار خون سیستول بین دو گروه، در کلیه‌ی زمان‌ها به جز در زمان پایه، به صورت معنی‌دار در گروه شاهد بالاتر از گروه پژوهش بود. در مقایسه‌ی میانگین تغییرات، تعداد ضربان قلب در زمان‌های گوناگون نسبت به زمان پایه بین دو گروه، مقادیر در تمام زمان‌ها در گروه شاهد بیشتر از گروه پژوهش بود. توزیع فراوانی تغییرات ECG در زمان عمل و عوارض قلبی در گروه شاهد، بیست و چهار ساعت پس از عمل، بیش از گروه پژوهش بود.

استفاده از دوز پایین کلونیدین به عنوان پیش‌دارو در بیماران با سن بالا از تأثیرات قلبی عروقی ناشی از افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک در این گروه جلوگیری نمود. همچنین فراوانی عوارض قلبی در طول بیست و چهار ساعت اول پس از عمل جراحی کاهش یافت.

کلونیدین، آلفا دو آگونیست، آدرنرژیک، پیش داروی بیهوشی، پایداری قلبی عروقی.

مقدمه:

روش‌ها:

یافته‌ها:

نتیجه‌گیری:

واژگان کلیدی:

۹: تعداد صفحات:

۴: تعداد جدول‌ها:

-: تعداد نمودارها:

۱۶: تعداد منابع:

آدرس نویسندهٔ مسئول: دکتر پروین ساجدی، دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

E-mail: sajadi@med.mui.ac.ir

مقدمه

حوادث قلبی و عروقی پس از اعمال جراحی قلبی و غیر قلبی موجب افزایش عوارض، کاهش توانایی‌های فیزیکی، افزایش مرگ و میر و همچنین افزایش قابل توجه هزینه‌های درمانی می‌گردد (۳-۱). ایسکمی‌های قلبی بیشتر در پایان جراحی و زمان بیداری پس از بیهوشی (Emergence from Anesthesia) پدید می‌آید (۴). اضطراب بیمار در زمان جراحی و پس از آن در پدید آمدن پیامدهای قلبی مؤثرند (۱). علت این عوارض افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک است که موجب افزایش فشار خون، ضربان قلب و افزایش فعالیت عوامل انعقادی می‌گردد (۴). پرفشاری خون و تاکی‌کاردی ناشی از افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک می‌تواند موجب پدید آمدن بی‌تعادلی بین تأمین و نیاز اکسیژن میوکارد گردد. این بی‌تعادلی می‌تواند موجب ایسکمی قلبی و انفارکتوس میوکارد در بیماران با سابقه‌ی ایسکمی قلبی و یا با سابقه‌ی مثبت بیماری عروق کرونر در زمان‌های یاد شده گردد (۴۱-۲). ایسکمی قلبی در زمان نزدیک به عمل (perioperative period) عامل خطرناکی است که بالقوه قابل پیشگیری است و کاهش آن موجب کاهش مرگ و میر می‌گردد (۳). حفظ پایداری قلبی عروقی می‌تواند خطرات قلبی عروقی ناشی از افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک را که در حین عمل و یا در زمان بیداری بیمار پس از بیهوشی پدید می‌آید، کاهش دهد (۴-۲). با روش‌های مختلفی می‌توان تأثیرات قلبی عروقی ناشی از افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک را کاهش داد که از آن جمله می‌توان به استفاده از داروهای بتا بلوکر، آلفا دو آگونیست‌ها، مسدود کننده‌های کانال کلسیم، نیتروگلسیرین، نیستاتین و آسپرین اشاره نمود (۸-۴). بسیاری از پزشکان تمایلی به استفاده از داروهای بتا بلوکر در

بیماران با خطر بالای قلبی ندارند و این به دلیل نگرانی از احتمال عدم تحمل قلب بیمار است (۹). همچنین در بعضی از بیماران مثل بیماران آسماتیک و بیماران دارای بلوک‌های قلبی استفاده از داروهای بتا بلوکر به این منظور توصیه نشده است و توصیه به استفاده از خط دوم این داروها یعنی داروهای آلفا دو آگونیست گردیده است (۱۰). از طرفی از بین روش‌هایی که به منظور حفظ پایداری قلب و عروق در زمان بیهوشی و پس از آن به کار گرفته شده است، دانش بیهوشی با داروهای آلفا دو آگونیست رابطه‌ی بیشتری دارد. داروهای آلفا دو آگونیست کاربردهای متفاوتی در بیهوشی داشته‌اند که از آن جمله می‌توان از استفاده‌ی آنها به عنوان پیش‌دارو در کمک به کاهش میزان داروهای بیهوشی مورد نیاز برای القای بیهوشی و لوله‌گذاری تراشه و کاهش MAC داروهای استنشاقی بیهوشی اشاره کرد (۱۱). داروهای آلفا دو آگونیست بر روی رسپتورهای مرکزی و پیش‌سیناپتیک اثر گذاشته و برون‌ده مرکزی سیستم سمپاتیک را مهار کرده، تأثیر محیطی سیستم سمپاتیک را کاهش می‌دهند. این داروها قادرند عروق کرونر پس از محل تنگی را گشاد نموده، اختلالات همودینامیک زمان نزدیک به عمل را کاهش دهند (۱). کلونیدین و ریتوریدین از جمله داروهای آلفا دو آگونیستی هستند که تاکنون برای کاهش ایجاد عوارض قلبی عروقی به کار رفته‌اند (۱۴-۱۳-۳). کلونیدین یک داروی اختصاصی آگونیستی آلفا دو (selective partial α_2 agonist) است که مهم‌ترین نقش آن مهار سیستم سمپاتیک است (۱۴).

پژوهشگران در بررسی‌های گذشته درباره‌ی تأثیر پیشگیری کننده‌ی داروهای آلفا دو آگونیست و کلونیدین بر جلوگیری از پیدایش ایسکمی و

عوارض قلبی، به ویژه در اعمال جراحی غیر قلبی تأکید نموده و خواستار پژوهش‌های بیشتر در این زمینه شده‌اند (۱-۲).

با توجه به مطالب پیش‌گفت در مورد خطر فراوان احتمال ایجاد ایسکمی قلبی عروقی و عوارض ناشی از آن در حین بیهوشی و به خصوص در زمان بیداری پس از بیهوشی و تأثیر گذاری اضطراب ناشی از عمل جراحی و افزایش فعالیت سمپاتیک بر آن از یک سو و از طرفی نقش ایجاد پایداری قلبی عروقی به وسیله کلونیدین با توجه به فارماکولوژی دارو و پژوهش‌های پیشین، هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تأثیر استفاده از کلونیدین خوراکی به عنوان پیش‌دارو بر پایداری قلبی عروقی در حین عمل و توانایی آن در پیشگیری از عوارض قلبی و عروقی پس از عمل بود تا در صورت مؤثر بودن آن، به عنوان پیش‌دارو در پیشگیری از حوادث قلبی عروقی در حین عمل جراحی و پس از آن مورد استفاده قرار گیرد.

روشها

این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی و آینده‌نگر و دو سویه کور بود که پس از تصویب طرح به وسیله معاونت پژوهشی و دریافت رضایت کتبی از بیماران، تعداد ۸۸ نفر بیمار در سنین بالای پنجاه سال که قرار بود تحت عمل جراحی برنامه‌ریزی شده به روش بیهوشی متعادل شده قرار گیرند و دارای کلاس ASA I, II, III بودند، وارد پژوهش شدند. این گروه سنی به این دلیل انتخاب شدند که بیماران مسن و پیر بیشتر در معرض خطر بیماری‌های قلبی عروقی قرار دارند. عوامل خروج از پژوهش عبارت بود از داشتن سابقه‌ی آژین ناپایدار یک ماه پیش از عمل، سابقه‌ی مصرف کلونیدین، متیل‌دوپا، ضد افسردگی‌های سه

حلقه‌ای، وجود نارسایی احتقانی قلب، پر فشاری خون کنترل نشده، بیماران تحت درمان با داروهای اینوتروپ مثبت به دلیل اختلال در عملکرد بطن، بیماران با فشار خون سیستولیک پایین‌تر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب کمتر از ۶۰ در دقیقه، وجود علائم بسته بودن شاخه چپ قلبی و وجود پیس‌میکر. بیماران از چهار گروه جراحی شامل سر و گردن، قفسه سینه، شکم و اندام انتخاب شدند و سپس با استفاده از کدهای موجود در پاکت‌های در بسته به روش تصادفی به یکی از دو گروه مورد پژوهش وارد گردیدند. گروه کلونیدین دو ساعت پیش از شروع بیهوشی ۰/۱ میلی‌گرم کلونیدین به روش خوراکی دریافت کردند و گروه شاهد دارونما را با همان شکل و اندازه، دو ساعت پیش از عمل جراحی دریافت نمودند. تجویز دارو به وسیله یکی از پرستاران مسئول پذیرش اتاق عمل به منظور حفظ کور بودن پژوهش انجام می‌شد. علائم حیاتی پایه‌ی همه‌ی بیماران در دو گروه شامل فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک و ضربان قلب پیش از تجویز دارو یا دارونما اندازه‌گیری و در پرسش‌نامه ثبت می‌گردید. القای بیهوشی در بیماران با استفاده از تیوپنتال سدیم ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، فتانیل به میزان ۱/۵ میکروگرم و آتراکوریوم به میزان ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن انجام می‌گردید. ادامه‌ی بیهوشی با ۶۵٪ از گاز نیتروس اکسید در اکسیژن و گاز استنشاقی ایزوفلوران به میزان یک MAC و مرفین وریدی به میزان ۰/۱ میلی‌گرم ادامه یافت. در چهار مرحله‌ی زمانی شامل پس از اتصال مانیتورینگ‌ها، نود ثانیه پس از لوله‌گذاری تراشه، یک دقیقه پس از برش جراحی و نود ثانیه پس از خروج لوله تراشه، علائم حیاتی شامل فشار خون

۱۸ بیمار تحت عمل جراحی اندام قرار گرفتند. بیماران هر گروه به روش تصادفی به دو گروه دارونما و کلونیدین تقسیم شدند. توزیع سنی، جنسی و نوع عمل جراحی در دو گروه از نظر آماری یکسان بود (جدول ۱).

جدول ۱. داده‌های دموگرافیک و نوع عمل جراحی در دو گروه

متغیرها	گروه شاهد	گروه کلونیدین
سن	۵۹/۸ ± ۹/۱	۵۵/۸ ± ۵/۴
جنس: مرد/زن	۲۵/۱۹	۲۱/۲۳
نوع عمل جراحی: سر و گردن/ قفسه‌ی سینه/ شکم/ اندام	۹/۱۵/۹/۱۱	۹/۱۵/۹/۱۱

داده‌ها به طور میانگین ± انحراف معیار و یا درصد بیان شده‌اند. $P > 0.05$ برای تمام داده‌ها.

بررسی مقایسه‌ای میانگین فشار خون سیستول در زمان‌های مختلف بین دو گروه نشان می‌دهد که این میانگین در کلیه‌ی زمان‌ها به غیر از زمان پایه به صورت معنی‌دار در گروه شاهد بالاتر از گروه کلونیدین بوده است (آزمون t-student) (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین‌های فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)، دیاستول (میلی‌متر جیوه) و ضربان قلب (تعداد در دقیقه) در زمان‌های مختلف در دو گروه

گروه / متغیر	شاهد	کلونیدین	P-value
فشار خون سیستول صفر	۱۲۰/۳ ± ۱۳/۰۴	۱۱۸/۹ ± ۱۱/۳	۰/۳
فشار خون سیستول یک	۱۳۵/۸ ± ۲۴/۹	۱۲۲/۲ ± ۱۷/۷	۰/۰۰۲
فشار خون سیستول دو	۱۳۵/۱ ± ۲۷/۸	۱۲۴/۷ ± ۲۸/۵	۰/۰۴
فشار خون سیستول سه	۱۲۵/۵ ± ۲۴	۱۱۶/۱ ± ۲۲/۹	۰/۰۳
فشار خون سیستول چهار	۱۱۸/۳ ± ۱۵/۲	۱۱۲/۶ ± ۱۲/۸	۰/۰۳
فشار خون دیاستول صفر	۷۴/۱ ± ۸/۹	۷۴/۸ ± ۷/۶	۰/۳
فشار خون دیاستول یک	۷۸/۲ ± ۱۵/۹	۷۴ ± ۱۲/۴	۰/۱
فشار خون دیاستول دو	۸۲/۸ ± ۱۶	۷۶/۵ ± ۱۵/۶	۰/۰۳
فشار خون دیاستول سه	۷۹ ± ۱۵/۵	۷۴/۴ ± ۱۳	۰/۱۵
فشار خون دیاستول چهار	۷۳/۲ ± ۹/۶	۷۰/۸ ± ۷/۲	۰/۰۹
ضربان قلب صفر	۸۰/۳ ± ۸/۰۳	۸۲/۹ ± ۱۰/۳	۰/۰۹
ضربان قلب یک	۸۶ ± ۱۴/۴	۸۲/۵ ± ۱۳/۷	۰/۱
ضربان قلب دو	۸۶/۶ ± ۱۴/۶	۸۲/۹ ± ۱۴/۶	۰/۱
ضربان قلب سه	۸۱/۰ ± ۱۴/۸	۷۸/۳ ± ۱۵/۰۴	۰/۲
ضربان قلب چهار	۸۵/۳ ± ۹/۴	۷۹/۳ ± ۸/۷	۰/۰۰۱

سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، ضربان قلب، اشباع اکسیژن شریانی و دی اکسید کربن انتهای بازدمی اندازه‌گیری و ثبت گردید. همچنین پیدایش هر گونه تغییر در مانیتورینگ قلبی در حین عمل و در اطاق بهبودی با استفاده از لید II الکتروکاردیوگرافی شامل بالا رفتن قطعه ST-پائین رفتن قطعه ST و T معکوس و پیدایش آریتمی (هر گونه ریتم متفاوت از ریتم پایه بیمار) در پرسش‌نامه ثبت شد. پیامدهای قلبی شامل درد قفسه سینه، ایسکمی میوکارد، سکته قلبی و مرگ ناگهانی در طول بیست و چهار ساعت پس از عمل در صورت وقوع در پرسشنامه ثبت گردید. پس از جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار کامپیوتری SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL) و آزمون‌های آنالیز واریانس، کای اسکوار، t-student و آزمون دقیق فیشر اطلاعات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. از آزمون کای اسکوار برای مقایسه‌ی توزیع فراوانی جنس، نوع عمل جراحی و از آزمون دقیق فیشر برای مقایسه‌ی توزیع فراوانی تغییرات ECG در حین عمل جراحی و در ریکاوری و توزیع فراوانی عوارض قلبی در بیست و چهار ساعت اول پس از عمل و سپس، از آزمون t-student برای مقایسه‌ی میانگین سن و مقایسه‌ی میانگین‌های علائم حیاتی در دو گروه و از آزمون Repeated measure analysis of variance به منظور مقایسه‌ی میانگین تغییرات علائم حیاتی نسبت به زمان پایه در دو گروه در زمان‌های مختلف استفاده گردید. مقادیر $P < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

از ۸۸ نفر بیمار مورد پژوهش، ۲۲ بیمار تحت عمل جراحی سر و گردن، ۱۸ بیمار تحت عمل جراحی قفسه‌ی صدری، ۳۰ بیمار تحت عمل جراحی شکم و

مقایسه‌ی میانگین فشار خون‌های دیاستولیک در دو گروه در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد که تنها در زمان ۹۰ ثانیه پس از لوله‌گذاری تراشه این فشار خون به صورت معنی‌دار در گروه شاهد بیشتر از گروه کلونیدین بوده است (جدول ۲). همچنین میانگین تعداد ضربان قلب تنها در زمان ۹۰ ثانیه پس از لوله‌گذاری تراشه در گروه شاهد به صورت معنی‌دار بیشتر از گروه کلونیدین بوده است (جدول ۲). در مقایسه‌ی میانگین تغییرات فشار خون‌های سیستول نسبت به زمان پایه در دو گروه آزمون Repeated measure analysis of variance نشان می‌دهد که میانگین تغییرات تعداد ضربان قلب در تمام زمان‌ها در گروه شاهد به طور معنی‌دار بیشتر از گروه کلونیدین بوده است (جدول ۳). ($P < 0/05$)

توزیع فراوانی تغییرات ECG در زمان عمل در گروه شاهد به طور معنی‌دار بیش از گروه کلونیدین بوده ولی این تغییرات در زمان ریکاوری معنی‌دار نبوده است (جدول ۴). توزیع فراوانی عوارض قلبی در بیست و چهار ساعت پس از عمل در گروه شاهد به‌طور معنی‌دار بیش از گروه کلونیدین بوده است (جدول ۴). این عوارض در گروه شاهد شامل سه مورد درد قفسه‌ی صدری بود و سکنه‌ی قلبی در بیماران قلبی مشاهده نشد. عوارض دارویی از جمله برادی کاردی که نیاز به مداخله‌ی دارویی پیدا کند در هیچ یک از بیماران وجود نداشت.

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین تغییرات فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)، دیاستول (میلی‌متر جیوه) و ضربان قلب (تعداد در دقیقه) در زمان‌های مختلف مطالعه نسبت به زمان پایه در دو گروه

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین تغییرات فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)، دیاستول (میلی‌متر جیوه) و ضربان قلب (تعداد در دقیقه) در زمان‌های مختلف مطالعه نسبت به زمان پایه در دو گروه

گروه / میانگین‌های تغییرات	شاهد	کلونیدین	P-value
فشار خون سیستول یک / صفر	۱۵/۵ ± ۲۰/۱	۳/۳ ± ۲۰	۰/۰۰۲
فشار خون سیستول دو / صفر	۱۴/۸ ± ۲۵/۷	۵/۹ ± ۳۱	۰/۰۷
فشار خون سیستول سه / صفر	۵/۲ ± ۲۴/۱	-۲/۷ ± ۲۴/۵	۰/۰۶
فشار خون سیستول چهار / صفر	۱۹ ± ۲	-۶/۳ ± ۱۶	۰/۱
فشار خون دیاستول یک / صفر	۴/۱ ± ۱۵/۷	-۰/۷ ± ۱۳/۹	۰/۰۶
فشار خون دیاستول دو / صفر	۸/۷ ± ۱۸/۳	۱/۸ ± ۱۷	۰/۰۳
فشار خون دیاستول سه / صفر	۵ ± ۱۷/۸	-۰/۴ ± ۱۵/۶	۰/۰۶
فشار خون دیاستول چهار / صفر	-۸/۹ ± ۱۲/۳	-۴ ± ۹/۸	۰/۰۹
ضربان قلب یک / صفر	۵/۷ ± ۱۳/۳	-۰/۴ ± ۱۴	۰/۰۱
ضربان قلب دو / صفر	۶/۳ ± ۱۴/۷	-۶/۹ ± ۱۷/۷	۰/۰۳
ضربان قلب سه / صفر	۰/۸ ± ۱۵/۴	-۴/۶ ± ۱۵	۰/۰۵
ضربان قلب چهار / صفر	۵/۰۲ ± ۱۲/۷	-۳/۶ ± ۱۲/۹	۰/۰۰۱

جدول ۴. توزیع فراوانی تغییرات ECG در حین عمل، ریکاوری و پیامدهای قلبی تا ۲۴ ساعت پس از عمل

گروه / متغیر	شاهد	کلونیدین	P-value
	بلی خیر	بلی خیر	
تغییرات ECG در حین عمل	۳ (۶/۸) ۳ (۹۳/۲) ۴۱	۰ (۱۰۰) ۴۴	۰/۰۴
تغییرات ECG در ریکاوری	۱ (۲/۳) ۱ (۹۷/۷) ۴۳	۰ (۱۰۰) ۴۴	۰/۰۸
عوارض پیامدهای قلبی تا ۲۴ ساعت	۳ (۶/۸) ۳ (۹۳/۲) ۴۱	۰ (۱۰۰) ۴۴	۰/۰۴

زمان صفر - پیش از مصرف دارو
 زمان یک - ورود به اتاق عمل
 زمان دو - نود ثانیه پس از لوله‌گذاری تراشه
 زمان سه - یک دقیقه پس از برش جراحی
 زمان چهار - نود ثانیه پس از خروج لوله تراشه

بحث

حوادث قلبی عروقی پس از اعمال جراحی قلبی و غیر قلبی موجب افزایش عوارض و مرگ و میر و همچنین افزایش قابل توجه در هزینه‌های درمانی می‌گردد (۱). هدف از اجرای این پژوهش بررسی تأثیر کلونیدین خوراکی بر پیشگیری از عوارض قلبی عروقی در حین و پس از عمل در بیماران تحت اعمال جراحی غیر قلبی و برنامه‌ریزی شده بود. نتایج این پژوهش نشان داد که میانگین فشار خون سیستول در بیماران دریافت‌کننده کلونیدین (گروه پژوهش) کم‌تر از گروه دارونما بوده است. همچنین مقایسه‌ی میانگین تغییرات ضربان قلب نسبت به زمان پایه نشان می‌دهد که در مجموع این تغییرات برای کاهش ضربان قلب در گروه پژوهش و افزایش ضربان قلب در گروه دارونما بوده است. همچنین توزیع فراوانی تغییرات ECG در حین عمل و پیامدهای قلبی مورد پژوهش تا بیست و چهار ساعت پس از عمل در بیماران گروه پژوهش به طور معنی‌دار کمتر از گروه دارونما بوده است. در مجموع نتیجه‌ی حاصل از این بررسی دلیل بر پایداری قلبی عروقی بهتر در بیماران دریافت‌کننده کلونیدین با دوز ۰/۱ میلی‌گرم به عنوان پیش‌دارو می‌باشد.

در یک پژوهش آزمایشگاهی Cividjan و همکارانش نتیجه گرفتند که کلونیدین قادر است در زمان بیداری پس از بیهوشی موجب فعال شدن پاراسمپاتیک یا مهار سمپاتیک شود (۱۵). در این پژوهش نیز همانند پژوهش حاضر کلونیدین موجب کاهش فشار خون سیستولیک گردیده است.

Pribe و همکارانش در یک پژوهش مروری که بر روی سکتی قلبی و روش‌های پیشگیری از آن در زمان نزدیک به عمل جراحی انجام دادند، از جمله به

نقش آلفا دو آدرنورسپتورها پرداخته، نتیجه گرفتند که این داروها قادر هستند عوارض و مرگ و میر پس از اعمال جراحی قلبی و غیر قلبی را کاهش دهند (۴). در پژوهش متا‌آنالیز دیگری که به وسیله‌ی Nishina و همکارانش انجام شد آن‌ها نتیجه گرفتند که استفاده از کلونیدین در زمان نزدیک به عمل جراحی ممکن است ایسکمی قلبی را در بیماران در معرض خطر کاهش دهد، بدون این که بیمار را معرض خطر برادی‌کاردی قرار دهد. این پژوهش انجام پژوهش‌های آینده‌نگر را برای بررسی فواید این دارو در زمان نزدیک به عمل توصیه می‌کند (۲). پژوهش حاضر نیز نشان داد که استفاده از کلونیدین در زمان پیش از عمل توانست فعالیت سیستم سمپاتیک را با کنترل فشار خون سیستولیک و جلوگیری از افزایش ضربان قلب مهار کند، بدون این که بیمار را در معرض خطر برادی‌کاردی قرار دهد. همچنین علائم ایسکمی قلبی شامل تغییرات ECG در حین عمل و عوارض قلبی پس از عمل در بیماران دریافت‌کننده کلونیدین کمتر از گروه دارونما بود. در پژوهش دیگری که به وسیله‌ی Wallace و همکارانش انجام شد کلونیدین به روش خوراکی و جذب پوستی از شب پیش از عمل تا چهار روز پس از عمل در بیمارانی که در معرض خطر پیدایش ایسکمی قلبی بوده، عمل جراحی غیر قلبی داشتند مورد استفاده قرار گرفت. آنها نتیجه گرفتند که استفاده از کلونیدین به طور مؤثر قادر است خطر ایسکمی میوکارد و مرگ و میر پس از عمل را کاهش دهد (۳). نتایج این پژوهش همسو با پژوهش حاضر بوده، تفاوت پژوهش حاضر با آن در تعداد دوزهای مصرفی کلونیدین و روش مورد استفاده می‌باشد؛ در پژوهش Wallace دارو در دوزهای متعدد

و به صورت برچسب پوستی بوده است. پژوهش اخیر نشان داد که حتی دوز منفرد کلونیدین نیز برای پدید آوردن پایداری قلبی عروقی و کاهش عوارض قلبی پس از عمل مؤثر است. پژوهش حاضر نتوانست برخلاف پژوهش Wallace تأثیر کلونیدین را برای کاهش مرگ و میر نشان دهد. علت این موضوع می‌تواند به دلیل کم بودن تعداد نمونه برای بررسی میزان مرگ و میر و نیز ملاحظات اخلاقی برای خروج گروهی از بیماران خاص قلبی از این پژوهش به دلیل خطر احتمالی برادی‌کاردی و هیپوتانسیون ناشی از کلونیدین بود. همچنین در پژوهش دیگری که به وسیله‌ی Wijeysondera و همکارانش انجام شد آن‌ها نتیجه گرفتند که داروهای آگونیست آلفا دو آدرنژیک قادرند ایسکمی قلبی، مرگ و میر و سکتة قلبی را پس از اعمال جراحی عروق کاهش دهند (۱) ولی در پژوهش دیگری که توسط Oliver و همکارانش انجام شد گرفت آن‌ها نتوانستند ثابت کنند که Mivazerol که داروی دیگری از خانواده آگونیست آلفا دو آدرنژیک می‌باشد، تأثیری بر روی کاهش عوارض قلبی در زمان نزدیک به عمل در بیماران دچار بیماری عروق کرونر با عمل جراحی غیر داشته باشد (۱۲). در پژوهش دیگری که به وسیله‌ی دکتر Manganو و همکارانش انجام شد، بیماران در سه گروه قرار گرفتند. یک گروه دوز بالای میوازول ($1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$) گروه دوم دوز پایین میوازول ($0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$) و گروه سوم دارونما دریافت کردند. آنها نتیجه گرفتند که فراوانی تاکی‌کاردی در حین و پس از عمل به میزان زیادی با استفاده از دوز بالای میوازول کاهش می‌یابد. آنها همچنین نتیجه گرفتند که فراوانی فشار خون بالا با دوز بالا و پایین دارو کاهش می‌یابد.

همچنین در پژوهش دیگری در اروپا نتایج مشابهی حاصل گردیده است (۱۴). در پژوهش حاضر که توسط Stuhmeier و همکارانش صورت گرفت نتیجه گرفتند که دوز پایین کلونیدین ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$) در بیماران با جراحی عروق توانسته است فراوانی ایسکمی قلبی را در حین و پس از عمل کاهش دهد (۱۶). این پژوهش از نظر نوع بیماران و دوز دارو با پژوهش حاضر ما متفاوت است ولی نتایج آن با این پژوهش همسو می‌باشد. پژوهش حاضر نیز نشان داد که دوز پایین کلونیدین قادر است هم از تاکی‌کاردی و هم از افزایش فشار خون در لحظات حساس در حین بیهوشی و جراحی مثل زمان لوله‌گذاری تراشه، برش جراحی و خروج لوله تراشه پیشگیری کند بدون اینکه خطر برادی‌کاردی و هیپوتانسیون را به بیمار تحمیل نماید.

محدودیت‌های پژوهش اخیر، نبود امکان اندازه‌گیری آنزیم‌های قلبی و نیز اندازه‌گیری سریال الکتروکاردیوگرافی در همه‌ی بیماران بود. با توجه به این که تنها یک دوز داروی کلونیدین به عنوان پیش‌دارو استفاده گردید، لذا از نظر اقتصادی پیش از تأیید تأثیر بالینی این روش، اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی مقرون به صرفه نبود و پیگیری آن فقط در بیماران با علائم بالینی قلبی مثبت انجام می‌شد. از این رو با توجه به مثبت بودن تأثیرات کلونیدین در این پژوهش به منظور فراهم کردن پایداری قلبی عروقی و نیز پیشگیری از عوارض قلبی پس از عمل، انجام پژوهش‌های آتی برای ارزیابی‌های کامل‌تر پاراکلینیکی بیماران از نظر پیدایش پیامدهای قلبی عروقی در حین و پس از عمل جراحی پیشنهاد می‌گردد.

فراوانی سکته‌ی قلبی و مرگ و میر قلبی در زمان نزدیک به عمل، به پژوهش‌های وسیع‌تر نیاز می‌باشد. همچنین لازم است پژوهش‌های دیگری با دوزهای پایین دارو ولی با تکرار دوز در طول سه روز اول پس از عمل، که زمان فراوانی عوارض قلبی و سکته‌ی قلبی است، انجام گردد. این پژوهش کاربرد کلونیدین با دوز پایین را به عنوان پیش‌دارو، به منظور مهار فعالیت سمپاتیک و پیش‌گیری از پیدایش عوارض قلبی در زمان نزدیک به عمل (perioperative) در بیماران با سن بالا و یا بیماری‌های قلبی توصیه می‌نماید.

نتیجه‌گیری: استفاده از دوز منفرد کلونیدین به عنوان پیش‌دارو برای بیماران با سن بالا یا با سابقه بیماری‌های قلبی و عروقی قادر است از تأثیرات قلبی عروقی ناشی از افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک در این گروه سنی پیشگیری نموده، در عین حال مانع افزایش خطر برادی‌کاردی و سقوط فشار خون گردد. پژوهش حاضر نشان داد که این دارو قادر است عوارضی مانند ایسکمی قلبی و درد قفسه‌ی سینه را نیز در طول بیست و چهار ساعت اول پس از عمل جراحی کاهش دهد. به منظور بررسی تأثیر استفاده از کلونیدین به عنوان پیش‌دارو بر روی

منابع

1. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003; 114(9):742-52.
2. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002; 96(2):323-3.
3. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101(2):284-93.
4. Priebe HJ. Perioperative myocardial infarction--aetiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005; 95(1):3-19.
5. Slogoff S, Keats AS. Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1988; 68(5):676-80.
6. Coriat P, Daloz M, Bousseau D, Fusciardi J, Echter E, Viars P. Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. *Anesthesiology* 1984; 61(2):193-6.
7. Dunkelgrun M, Schouten O, Feringa HH, Vidakovic R, Poldermans D. Beneficial effects of statins on perioperative cardiovascular outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(4):418-22.
8. Schouten O, Bax JJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, Van UH, Poldermans D. Statins for the prevention of perioperative cardiovascular complications in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2006; 44(2):419-24.
9. Tuman KJ. Perioperative cardiovascular risk: assessment and management. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 92:S106-S112.
10. Wallace AW. Clonidine and modification of perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(4):411-7.
11. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71(1):108-18.
12. Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 1999; 91(4):951-61.
13. Paul W, Alejandro F. Ambulatory anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 259.
14. Perioperative sympathectomy. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. McSPI--Europe Research Group. *Anesthesiology* 1997; 86(2):346-63.
15. Cividjian A, Rentero N, Quintin L. Reduced blood pressure lability during emergence from anaesthesia in rats: a pilot study using clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(2):295-301.
16. Stuhmeier KD, Mainzer B, Cierpka J, Sandmann W, Tarnow J. Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery. *Anesthesiology* 1996; 85(4):706-12.

Received: 13.10.2007
Accepted: 27.2.2008

Determination the Efficacy of Clonidine Premedication on Intraoperative Cardiovascular Stability and Frequency Distribution of Cardiac complication with Placebo after non Cardiac Surgery

Parvin Sajedi*, Ahmad Yaraghi**, Gholam Reza Kalili**

* Associate Pofessor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

** Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Background:

Abstract

Most cardiac ischemic episodes tend to start at the end of surgery and during recovery from anesthesia. α_2 adrenergic agonists are effective for this purpose. The aim of this study was to determine the efficacy of oral clonidine as premedication on cardiovascular stability during operation and to prevent cardiovascular complications after surgery.

Methods:

Eighty eight patients enrolled in the study and randomly divided into two groups. The study group received 1mg oral clonidine and the control group received placebo, two hours before anesthesia. Systolic and diastolic blood pressures and heart rate measured and registered in 5 different times. Any change in ECG monitoring during operation and in the recovery room were registered. Also prevalence of postoperative cardiac complications during the first postoperative day was recorded. All data were analyzed with suitable statistical tests. $P < 0.05$ was significant considered.

Findings:

Comparison of mean systolic arterial blood pressures between the two groups were lower at all measured times in study group excepts on arrival to the operating room ($P < 0.05$). Mean changes of heart rates in comparable with basic data were statistically higher in control group. Frequency distribution of ECG changes during operation and also frequency distribution of postoperative cardiac complication during the first postoperative day were higher in control group.

Conclusion:

Oral low dose clonidine as premedication before anesthesia in old patients can inhibit sympathetic over activity and ECG changes during operation. Also post. operative cardiac complications were lower in study group.

Key words:

Clonidine, Intra and post. operative, complication, α_2 adrenergic agonists, premedication, cardiovascular.

Page count:

9

Tables:

4

Figures:

-

References:

16

Address of Correspondence:

Parvin Sajedi, Associate Pofessor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
E-mail: sajedi@med.mui.ac.ir