

مقایسه عوارض و اثرات بیدردی دو داروی فنتانیل و کلونیدین در تزریق اپیدورال بصورت تک دوز پس از اعمال جراحی ژنیکولوژی

دکتر سید عباس صادقی، دکتر علی اکبر سلیمانی
* گروه بیهوشی، عضو هیئت علمی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: از جمله روش‌هایی که در زمینه کنترل درد پس از عمل بیماران از موفقیت نسبتاً بالایی برخوردار بوده، استفاده از تزریق اپیدورال داروهای مختلف از قبیل بیحس کننده‌های موضعی، مخدرها و ... می‌باشد. مطالعه حاضر کوششی در این زمینه است.

مواد و روشها: در این مطالعه بالینی ۵۰ بیمار در محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال و ASA کلاس I که کاندید عمل ژنیکولوژی بودند و محدودیتی جهت تزریق اپیدورال نداشتند به دو گروه ۲۵ نفری بطور تصادفی تقسیم شده و مورد بررسی قرار گرفتند. برای تمام بیماران قبل از بیهوشی عمومی کاتتر اپیدورال گذاشته شد. شصت دقیقه پس از اتمام عمل و بیدار شدن کامل بیماران در بیماران گروه اول محلولی حاوی ۵۰ میکروگرم کلونیدین با حجم کم ۱۵ میلی لیتر و در گروه دوم محلولی ۵۰ میکروگرم فنتانیل با حجم ۱۵ میلی لیتر تزریق و سپس کاتتر خارج شد. تمام بیماران به مدت ۴ ساعت تحت نظر گرفته شدند و شدت درد آنها بر اساس روش VAS اندازه گیری شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که در گروه کلونیدین شدت درد بیشتر بوده و بیماران زودتر نیاز به داروی مخدر پیدا می‌کنند.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: لذا کلونیدین اگر چه بعنوان یک داروی آنالژزیک عمل میکند ولی تزریق یک دوز ۵۰ میکروگرمی در انتهای عمل بیدردی موثری ایجاد نمیکند هرچند عوارض آن در مقایسه با مخدرها بسیار ناچیز است.

مقدمه

روش‌های متعددی برای کنترل درد بعد از عمل پیشنهاد شده است. یکی از شایع‌ترین روش‌ها استفاده از تزریق اکسترا‌دورال داروهای مختلف می‌باشد. تاکنون مطالعات مختلفی جهت مقایسه اثرات ناشی از تزریق اپیدورال مخدرها و داروهای آلفا-دوآگونیست صورت گرفته که نتایج گوناگون و گاهی متناقض داشته‌اند. (۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰). در اکثر مطالعاتی که تاکنون انجام شده از دوزهای بیشتر از ۷۵ میکروگرم کلونیدین استفاده شده است. در مطالعه حاضر که به بررسی و مقایسه اثرات تزریق اکسترا‌دورال دو داروی فتانیل و کلونیدین در کاهش دردهای بعد از عمل جراحی می‌پردازد از مقادیر کمتری از کلونیدین (نسبت به مطالعاتی که قبلاً انجام شده) استفاده شده تا بتوان از مقادیر کمتر از کلونیدین برای این منظور استفاده کرد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه به منظور مقایسه اثرات و عوارض تزریق مقدار کم کلونیدین و فتانیل در فضای اپیدورال تعداد ۵۰ بیمار بستری در بخش ژنیکولوژی بیمارستان ولیعصر (مجمع بیمارستانی امام خمینی تهران) مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران بطور تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم شدند. تمام بیماران روز قبل از جراحی ویزیت شده و شرح حال و معاینه دقیقی از آنها بعمل آمد. نحوه انجام مطالعه بطور کامل برای بیماران تشریح شد و از بیماران رضایت نامه کتبی در این خصوص گرفته شد. پس از ورود به اتاق عمل و گرفتن یک رگ مطمئن با آنژیوکت شماره ۱۶ یا ۱۸ و ثبت علائم حیاتی، توسط سوزن Touhy شماره ۱۸ اقدام به گذاشتن کاتراپیدورال از فواصل بین مهره ای L2 L3 یا L3-L4 با روش از بین رفتن مقاومت (loss of resistance) شد. پس از اطمینان از محل صحیح استقرار سوزن، کاتتر از درون آن

وارد فضای اپیدورال شد و در محل ثابت گردید. پس از آن اقدام به بیهوش نمودن بیمار گردید. القای بیهوشی عمومی با تیوپنتال سدیم به مقدار ۳-۵ mg/kg و ساکسینیل کولین ۱-۲ mg/kg و فتانیل ۲ μg/kg صورت پذیرفت ادامه بیهوشی با نیتروس اکساید و اکسیژن با درصد مساوی و هالوتان ۱٪ انجام شد. در پایان جراحی ۶۰ دقیقه پس از بیدار شدن کامل بیماران، اقدام به ثبت فشار خون و تعداد نبض بیماران نموده، سپس در بیماران گروه اول مقدار ۵۰ میکروگرم کلونیدین در حجم ۱۵ میلی لیتر و در بیماران گروه دوم مقدار ۵۰ میکروگرم فتانیل با همان حجم از طریق کاتراپیدورال تزریق و سپس کاتتر خارج گردید. فشار خون تعداد نبض و تعداد تنفس بیماران در دقیقه بطور منظم اندازه گیری و ثبت گردید. بروز هرگونه عارضه‌ای از قبیل تهوع استفراغ و خارش و... در صورت بروز ثبت و در صورت نیاز درمان لازم بر اساس نوع عارضه ایجاد شده بشرح زیر انجام می‌شد:

۱- در صورت کاهش فشارخون سیستولیک به کمتر از ۸۵ میلیمتر جیوه، افدرین به مقدار ۵ میلی گرم داخل وریدی تجویز شد تا فشار خون سیستولیک به بالاتر از ۹۰ میلیمتر جیوه برسد.

۲- در صورت بروز برادی پنه (کمتر از ۱۰ تنفس در دقیقه) نالوکسان به مقدار ۰/۱ میلی گرم داخل وریدی همراه با اکسیژن تجویز شد.

۳- در صورت بروز خارش آزار دهنده دیفن هیدرامین ۲۵ میلی گرم خوراکی و در صورت بروز تهوع متوکلوپرامید ۱۰ میلی گرم عضلانی تجویز شد.

یافته‌های تحقیق توسط کامپیوتر و نرم افزار Excel انجام گرفت و p-value کمتر از ۰/۰۵ ارزشمند تلقی شد. برای مقایسه وزن و قد و سن و equal variance unpaired Binominal برای بررسی عوارض از آزمون دو جمله‌ای Binominal test استفاده شد. برای مقایسه وضعیت همودینامیک و تغییرات آن از آزمون unpaired t- test و برای مقایسه متغیرهای unequal از آزمون Fisher استفاده شد.

یافته‌ها

آماری نداشتند (جدول ۱) از نظر پارامترهای همودینامیک مانند میانگین فشار خون شریانی (MAP) و تعداد ضربان قلب نیز در شرایط یکسانی قرار داشتند (جدول ۳ و ۲) و تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه وجود نداشت.

تمامی بیماران مورد مطالعه در دو گروه از لحاظ جنس یکسان بودند. (همگی زن بودند). از لحاظ سن و قد و وزن نیز در شرایط یکسانی بوده و تفاوت معنی‌داری از نظر

جدول ۱- مشخصات فردی بیماران مورد مطالعه

وزن (کیلوگرم)		قد (سانتیمتر)		سن (سال)		
فنتانیل	کلونیدین	فنتانیل	کلونیدین	فنتانیل	کلونیدین	
۷۱ / ۳۶	۷۱ / ۲	۱۶۲ / ۳۲	۱۶۱ / ۸	۳۸ / ۲	۳۷ / ۸	متوسط
۶ / ۲۹۱	۶ / ۶۸۳	۵ / ۱۵۴	۵ / ۳۳۹	۱ / ۸۰۳	۲ / ۲۲۵	نحرف معیار
۵۸ / ۷۷۹	۵۷ / ۸۳۳	۱۵۲ / ۰۱۳	۱۵۱ / ۱۲۳	۳۴ / ۵۹۴	۳۳ / ۲۹۱	حداقل
۸۳ / ۹۴۱	۸۴ / ۵۶۷	۱۷۲ / ۶۲۷	۱۷۲ / ۴۷۷	۴۱ / ۸۰۶	۴۲ / ۳۰۹	حداکثر
۰ / ۹۳۱		۰ / ۷۲۸		۰ / ۴۹۲		p-value t-test
۰ / ۷۶۹		۰ / ۸۶۴		۰ / ۲۸۰		p-value F-test

تنها ۴۰٪ بود. در دقیقه ۹۰ در گروه فنتانیل ۷۲٪ بی درد بوده ۲۰٪ درد خفیف و ۸٪ درد شدید داشتند. در حالیکه در گروه کلونیدین تنها ۸٪ بیماران بدون درد بوده و ۳۶٪ درد خفیف و ۲۴٪ درد شدید و ۲۸٪ درد غیر قابل تحمل داشتند ۴٪ بیماران نیاز به تجویز مسکن پیدا کردند. در ساعت دوم بعد از تجویز ۶۰٪ بیماران گروه فنتانیل بیدرد بوده ۲۰٪ درد خفیف و ۱۶٪ درد شدید داشتند و یک بیمار (۴٪) درد غیر قابل تحمل را ذکر میکرد. در گروه کلونیدین ۲۸٪ بیماران بعثت تجویز مسکن در قبل از ساعات دوم بررسی نشدند. ۲۰٪ بیماران درد خفیف ۲۴٪ درد شدید و ۲۸٪ درد غیر قابل تحمل را ذکر کردند. در ساعات چهارم در گروه فنتانیل هنوز ۲۰٪ بیماران بدون درد بودند ۴۰٪ درد خفیف داشتند ۲۰٪ درد شدید و ۲۰٪ درد غیر قابل تحمل داشتند. در پایان ساعت چهارم ۱۲٪ بیماران نیاز به مسکن پیدا کردند. در مقابل در گروه کلونیدین بیمار بدون درد و یا با درد خفیف وجود نداشت. ۱۶٪ بیماران درد شدید و ۳۲٪ درد غیر قابل تحمل داشتند.

بررسی میانگین ضربان قلب بیماران در دو گروه در ساعات ۱ و ۲ و ۴ پس از تجویز نیز نمایانگر یکسان بودن دو گروه و عدم تغییر با تجویز دارو میباشد که موید عدم تاثیر داروها بر وضعیت همودینامیک بیماران در این دوز تزریقی میباشد. (جدول ۴) بیست درصد بیماران در گروه فنتانیل دچار تهوع شدند که منجر به تجویز متوکلوپرامید شد ولی در گروه کلونیدین هیچ موردی از تهوع دیده نشد ($P = ۰/۱۸$) خارش در ۳۲٪ از بیماران گروه فنتانیل دیده شد ولی هیچیک از بیماران گروه کلونیدین دچار خارش نشدند (جدول ۵) که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($P = ۰/۰۰۲$).

با بررسی شدت درد در دو گروه مشخص شد که ۳۰ دقیقه بعد از تجویز دارو هیچیک از بیماران در گروه فنتانیل درد نداشته ولی در گروه کلونیدین فقط ۵۶٪ بیماران بدون درد بودند ۱۶٪ درد خفیف و ۲۴٪ درد شدید داشته و ۴٪ هم درد غیر قابل تحمل را ذکر میکردند. دپرسیون تنفسی در هر گروه بررسی شد و هیچ موردی از آن در دو گروه مشاهده نگردید. در دقیقه ۶۰ در گروه فنتانیل همچنان تمام بیماران بدون درد بودند ولی این میزان در بیماران گروه کلونیدین

جدول ۲- میزان فشارخون متوسط شریانی بیماران دو گروه در دو مرحله قبل از تزریق

MAP قبل از تزریق اپیدورال		MAP شب قبل		
فنتانیل	کلونیدین	فنتانیل	کلونیدین	
۹۷/۰۴۰	۹۷/۰۸۰	۹۴/۸۸۰	۹۵/۱۲۰	متوسط
۷/۱۷۹	۶/۲۳۸	۵/۹۶۲	۵/۹۱۳	انحراف معیار
۸۲/۶۸۲	۸۴/۶۰۴	۸۲/۹۵۶	۸۳/۲۹۴	کمترین مقدار
۱۱۱/۳۹۸	۱۰۹/۵۵۶	۱۰۶/۸۰۴	۱۰۶/۹۴۶	بیشترین مقدار
۰/۹۸۳		۰/۸۸۷		p-value t-test
۰/۴۹۶		۰/۹۶۸		p-value F-test

جدول ۳- مقایسه تغییرات ضربان قلب بیماران در دو مرحله قبل از تزریق دارو

ضربان قلب در شب قبل (در دقیقه)		ضربان قلب قبل از تزریق (در دقیقه)		
فنتانیل	کلونیدین	فنتانیل	کلونیدین	
۸۸/۹۲۰	۸۹/۸۰۰	۹۲/۶۰۰	۸۹/۸۰۰	متوسط
۹/۰۲۷	۹/۴۸۷	۸/۵۱۵	۸/۶۴۳	انحراف معیار
۷۰/۸۶۵	۷۰/۸۲۶	۷۵/۵۷۱	۷۲/۵۹۵	کمترین مقدار
۱۰۶/۹۷۵	۱۰۸/۷۷۴	۱۰۹/۶۲۹	۱۰۷/۱۶۵	بیشترین مقدار
۰/۷۰۳		۰/۲۷۸		p-value -t-test
۰/۸۳۳		۰/۶۰۱		p-value-f- test

بحث

یا در ترکیب با داروهای دیگر نتایج گوناگونی را بدست داده است.

در تحقیقی که در سال ۱۹۹۰ بر روی تعدادی خانم‌های حامله که جهت انجام سزارین مراجعه کرده بودند انجام شد سه رژیم دارویی بصورت اپیدورال با یکدیگر مقایسه شد و نتایج نمایانگر این بود که تجویز کلونیدین اپیدورال ایجاد بیدردی بعد از عمل سزارین میکند ولی انفوزیون مداوم برای بیدردی بیشتر از شش ساعت لازم است (۱). بررسی دیگری نیز در سال ۱۹۹۵ در بلژیک انجام شد که در آن اثرات و عوارض کلونیدین و سوفتانیل اپیدورال برای بیدردی در حین و پس از عمل مورد مقایسه با سوفتانیل، کلونیدین پایدار همدینامیکی بهتری فراهم کرده بود. در هر دو آنالژی بعد از عمل مورد مقایسه قرار

امروزه استفاده از مخدرها بصورت تزریق در فضای اکسترادورال و اینتراتکال بطور وسیعی برای درمان درد بعد از عمل مورد قبول واقع شده است. از زمان کشف سیستم متعادل کننده آدرنژیک درد نخاع، اثرات آنالژزیک اکسترادورال آگونیستهای آلفا-۲ آدرنژیک مورد توجه واقع شده اند و بعنوان جانشین مخدرها معرفی میشوند. بنظر میرسد این داروها از طریق اعمال اثر بر روی کانالهای کلسیم بر روی هدایت عصبی اثر کرده باعث وقفه و مهار هدایت عصب میشوند. مطالعات مختلف بر روی تزریق اپیدورال و اینتراتکال این دو گروه دارویی بصورت منفرد و

بیدرد از کلونیدین بصورت ترکیب با داروهای بیحس کننده موضعی استفاده شد که در همه موارد کلونیدین باعث افزایش طول مدت آنالژزی شده بود. (۹و۸). اگر چه از نظر تئوری تزریق اپیدورال کلونیدین با کاهش تعداد ضربان قلب و برون ده قلبی و افت فشارخون به میزان ۲۰٪ همراه است (۱۰) ولی هیچگونه تغییر مهمی در وضعیت مادر و جنین رخ نداد و تمام نوزادان آپگار طبیعی داشتند.

گرفت. نیاز به مخدر و آرام بخش پس از عمل در گروه کلونیدین بطور قابل توجهی کمتر بود و در مقایسه با سوفتانیل، کلونیدین پایداری همودینامیکی بهتری فراهم کرده بود. در هردو آنالژزی بعد از عمل مطلوب بود ولی تداوم آن در گروه کلونیدین از سوفتانیل بیشتر بود. (۲) مطالعات دیگری نیز انجام شده که نشان داده افزودن کلونیدین به داروهای نارکوتیک در تزریق اپیدورال و اینتراتکال بطور مشخصی اثرات آنالژزیک این داروها را طولانی تر می کند (۷،۳). در چند مطالعه جهت انجام زایمان

جدول ۴- میانگین تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه در ساعات مختلف پس از تزریق

شماره بیمار	گروه فنتانیل		گروه کلونیدین	
	ساعت اول	ساعت دوم	ساعت اول	ساعت چهارم
۱	۷۴	۷۶	۸۰	۷۸
۲	۷۶	۸۲	۱۰۰	۱۰۴
۳	۹۰	۸۶	۷۸	۸۰
۴	۹۴	۹۴	۸۴	۸۳
۵	۱۰۲	۹۶	۸۲	۸۰
۶	۹۰	۸۶	۹۰	۸۹
۷	۸۴	۷۸	۸۲	۷۸
۸	۹۶	۹۸	۹۲	۷۸
۹	۸۰	۷۸	۸۲	۷۶
۱۰	۹۰	۹۶	۹۲	۹۰
۱۱	۸۶	۹۰	۹۶	۹۰
۱۲	۸۴	۸۶	۱۰۰	۱۰۰
۱۳	۸۶	۸۷	۹۲	۹۰
۱۴	۸۲	۸۰	۹۸	۱۰۲
۱۵	۹۴	۱۰۰	۸۸	۸۸
۱۶	۹۶	۹۶	۹۰	۹۲
۱۷	۹۲	۹۰	۹۶	۹۵
۱۸	۹۴	۹۳	۹۰	۸۷
۱۹	۹۲	۹۰	۱۰۰	۹۸
۲۰	۹۴	۸۸	۹۰	۹۰
۲۱	۸۰	۸۷	۷۸	۷۷
۲۲	۹۸	۱۰۰	۸۲	۸۰
۲۳	۹۸	۹۰	۷۹	۸۰
۲۴	۹۰	۸۶	۸۲	۸۴
۲۵	۸۵	۷۸	۷۰	۷۶

جدول ۵- توزیع فراوانی عوارض ایجاد شده در دو گروه

دپرسیون تنفسی		خارش		استفراغ		تهوع		درصد
فتانیل	کلونیدین	فتانیل	کلونیدین	فتانیل	کلونیدین	فتانیل	کلونیدین	
-----	-----	٪۳۲	-----	-----	-----	٪۲۰	-----	
-----	-----	۰/۰۰۲	-----	-----	-----	۰/۰۱۸	-----	p-value

نتیجه گیری کرد که کلونیدین را اگرچه به عنوان یک داروی آنالژزیک میتوان بکاربرد ولی تزریق یک دوز واحد ۵۰ میکروگرمی در انتهای عمل آنالژزی موثر ایجاد نمیکند هرچه که این دوز کم موجب عدم بروز عوارض ناشی از دارو می شود. در مقایسه، فتانیل با دوز کم عوارض خطرناک مخدرها را بروز نمیدهد ولی ترجیحاً باید برای بدست آوردن آنالژزی مداوم در دوزهای متوالی تجویز گردد. هردو دارو بعلت حلالیت زیاد چربی شروع آنالژزی در آنها سریع است.

با در نظر داشتن نتایج بعضاً متناقضی که از مطالعات مختلف حاصل شده است، مطالعه حاضر جهت بررسی مقایسه‌ای اثرات و عوارض ناشی از تزریق اپیدورال دو داروی فتانیل و کلونیدین در ۵۰ بیمار انجام شد. با توجه به یافته‌های مطالعه میتوان نتیجه گرفت که در گروه کلونیدین شدت درد بیشتر بوده است بیماران بیشتر و زودتر نیاز به مسکن پیدا کردند ولی در گروه فتانیل شدت درد کمتر بوده و کمتر نیاز به مسکن داشتند بطوریکه P-Value بسیار کمتر از ۰/۰۵ بود ($P = 8/3 \times 10^{-10}$) که نمایانگر آن است که تفاوت واضح معنی داری وجود دارد. از مطالعه فوق میتوان

منابع

1. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K. Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anesthesiology*. 1990 Nov;73(5):848-52.

2. Dekock M, Famenne F. Epidural clonidine or sufentanil for intra-operative and post operative analgesia. *Anesth-Analg*. 1995, 81: 1154-62

3. Massone ML, Lampugnani E, Calevo MG. The effects of a dose of epidural clonidine combined with intrathecal morphine for post operative analgesia. *Minerva-Anesthesiol*. 1998, 41 (9): 289-96

4. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery. *Anesthesiology*. 1989: 71 (5): 640-6

5. Dekock M, Goutie, pavlopoulou A, Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1999 May, 90 (5); 1354-62

6. Rostaing S, Bonnet F, Loevron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Effect of epidural clonidine and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology*, 1991 Sep, 75 (3); 420-5

7. Bonhomme V, Doll A, Dewandre PY, Brichant JF, Ghassempour K, Hans P. Epidural administration of low-dose morphine combined with clonidine for postoperative analgesia after lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002 Jan;14(1):1-6.

8. Landau R, Schiffer E, Morales M, Savoldelli G, Kern C. The dose-sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia. *Anesth Analg*. 2002 Sep;95(3):728-34.

9. Kizilarslan S, Kuvaki B, Onat U, Sagioglu E. Epidural fentanyl-bupivacaine compared with clonidine-bupivacaine for analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Nov;17(11):692-7.

10. Rockemann MG, Seeling W, Epidural and intrathecal administration of alpha (2)-adrenoceptoragonists for postoperative pain relief *Schmerz*. 1996 Apr (25); 10 (2): 57-64.