

دو فصلنامه طب جنوب

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال ششم، شماره ۱، صفحه ۳۶-۳۱ (شهریور ۱۳۸۲)

تأثیر کلونیدین به عنوان پیش داروی قبل از بیهوشی بر وضعیت آرامبخشی و ریکاوری اطفال

دکتر بهزاد مقصودی^{۱*}، دکتر سیداحمد راکعی^۲، دکتر سیدضیاءالدین بهین آئین^۳

استادیار بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

^۲ دستیار بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

^۳ استادیار بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده:

جدا نمودن کودکان از والدین و انتقال به اتاق عمل عموماً باعث ایجاد حالت اضطراب شدید می‌گردد که می‌تواند اثرات فیزیولوژیک و روانی نامطلوبی بدنبال داشته باشد. در مطالعه حاضر داروی کلونیدین بدلیل در دسترس بودن، بی‌مزه بودن، قابلیت استفاده خوراکی و اثرات دارویی مناسب بعنوان روش دارویی آرامبخش در کودکان مورد استفاده قرار گرفته است. شمار ۱۰۵ کودک ۹-۴ ساله با ASA=I کاندید عمل جراحی اختیاری انتخاب و بصورت تصادفی به سه گروه ۳۵ نفری تقسیم شدند. ۹۰ دقیقه قبل از زمان پیش بینی شده برای انتقال به اتاق عمل ۱ cc/kg محلول آب سیب فاقد هیچ دارویی (گروه گول دارو، n=۳۵)، حاوی کلونیدین بمیزان ۲ μg/cc (گروه کلونیدین-۲، n=۳۵) و یا کلونیدین بمیزان ۴ μg/cc (گروه کلونیدین-۴، n=۳۵) به کودکان داده شد. روش القا و نگه داری بیهوشی در همه کودکان یکسان بوده است. وضعیت آرامش قبل و حین جدا شدن از والدین و در زمان القای بیهوشی و همچنین فاصله زمانی پایان عمل جراحی تا آمادگی ترخیص از اتاق بهبودی در سه گروه تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت. مقایسه وضعیت آرامش کودکان بعد از مصرف پیش دارو نشان می‌دهد که مصرف کلونیدین خوراکی با دوزهای ۲ μg/kg یا ۴ μg/kg موجب بهبود وضعیت آرامبخشی کودکان گشته بنحوی که در دقیقه ۹۰ بعد از مصرف پیش دارو در مقایسه با ۱۲/۵٪ از بیماران گروه گول دارو، ۷۸/۳٪ از گروه کلونیدین-۲ و ۹۰/۵٪ از گروه کلونیدین-۴ در حالت خواب آلودگی قرار داشته‌اند (P < ۰/۰۰۱). در زمان جدا سازی از والدین ۳۱/۴٪ کودکان گروه کلونیدین-۲ و ۴۲/۹٪ از گروه کلونیدین-۴ در وضعیت آرام-خواب بوده‌اند. در گروه گول دارو هیچکدام از کودکان در این وضعیت نبوده و در عوض ۷۷/۱٪ آنان مضطرب و پرخاشگر بوده‌اند (P < ۰/۰۰۱). در زمان القای بیهوشی ۱۸ بیمار از گروه گول دارو حالتی وحشت زده و گریان داشته‌اند در حالیکه ۲۲ بیمار از گروه کلونیدین-۲ و ۱۹ بیمار از گروه کلونیدین-۴ در وضعیت کمی ترسیده که براحتی آرام شده‌اند قرار داشته‌اند (P < ۰/۰۰۱). فاصله زمانی پایان عمل جراحی تا آمادگی ترخیص از اتاق بهبودی در سه گروه اختلاف معنی داری نشان نمی‌دهد و هیچگونه عارضه‌ای در بیماران سه گروه مشاهده نگردیده است. همچنین در هیچکدام از پارامترهای مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری بین گروههای کلونیدین-۲ و کلونیدین-۴ دیده نشده است (P < ۰/۰۰۱). بنابراین اثر داروی کلونیدین خوراکی در کاهش اضطراب قبل از عمل کودکان چشمگیر می‌باشد و برای این منظور استفاده از کلونیدین به میزان ۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حل شده در محلول آب سیب، ۹۰ دقیقه قبل از انتقال به اتاق عمل، توصیه می‌نمائیم.

واژگان کلیدی: اطفال، پیش داروی بیهوشی، کلونیدین، اضطراب

* آدرس: شیراز، بیمارستان شهید دکتر فقیهی، دفتر بخش بیهوشی، فاکس: ۰۷۱۱-۲۳۰۷۰۷۲، تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۷۷۸۵۸

مقدمه:

اضطراب و نگرانی قبل از عمل در کودکان موجب رفتارهای متفاوتی از قبیل ناآرامی، گریه کردن و تنفس عمیق، احتباس ادراری و تقلای شدید حرکتی می‌گردد و این اضطراب در زمان القای بیهوشی به حداکثر می‌رسد (۱). همچنین عوارض روانی ناشی از این وضعیت قابل توجه و شامل کابوس های شبانه، اضطراب جدائی از والدین، اختلال در غذا خوردن و ترس از پزشک می‌باشند (۲). لذا کنترل این حالت در کودکان حائز اهمیت ویژه می‌باشد.

روشهای مختلفی از جمله استفاده از پیش دارو برای کاهش و درمان این حالات مورد استفاده قرار گرفته است. هدف از کاربرد پیش دارو ایجاد وضعیتی از آرامش و پذیرش در کودک است که براحتی از والدین جدا شده و به متخصص بیهوشی اجازه القای بیهوشی را می‌دهد.

پیش داروی مناسب برای استفاده در کودکان می‌باید ارزان و در دسترس بوده، براحتی قابل مصرف باشد، شروع و طول اثر قابل پیش بینی داشته و در کنار فراهم آوردن اهداف کاربرد پیش دارو، حداقل عوارض را بدنبال داشته باشد (۳). روش معمول و قابل قبول کاربرد پیش دارو در کودکان روش خوراکی می‌باشد و داروهای متفاوتی از قبیل بنزودیازپین ها، فنتانیل، کتامین و باربیتوراتها به این روش مورد استفاده قرار گرفته اند (۴).

در سال ۱۹۹۳ میکاوا (Mikawa) و همکارانش اثر آرامبخشی کلونیدین را در کودکان موثر توصیف نمودند (۵). کلونیدین آگونیست انتخابی گیرنده های آلفا دو می‌باشد و بعنوان درمان دارویی فشار خون، نارسائی احتقانی قلب، سردردهای عروقی، قاعدگی دردناک و سندرم ترک اعتیاد استفاده می‌شود. این دارو پس از مصرف خوراکی بسرعت و تقریباً بطور کامل جذب می‌شود و بعد از ۱-۳ ساعت به اوج غلظت پلاسمائی خود می‌رسد. کلونیدین با تاثیر بر اعصاب مرکزی موجب آرام بخشی، رفع اضطراب و بی‌دردی می‌گردد (۶). نیشینا (Nishina) و همکارانش نشان دادند که استفاده از این دارو بعنوان پیش دارو در اطفال تأثیری بر حجم و اسیدیتته معده ندارد (۷). کلونیدین با دوز $3\mu\text{g}/\text{kg}$ در کودکان موجب ایجاد وضعیت آرامبخشی قبل از عمل معادل دیازپام

($0.2\text{mg}/\text{kg}$) است (۸). اما جاتی (Jatti) و همکاران نشان دادند که فعالیت های روان تنی (Psychomotor) در کودکانی که کلونیدین مصرف نموده بودند کمتر دچار اختلال می‌گردد (۹). در مطالعه دیگری که در دانشگاه پنسیلوانیا صورت گرفت مشخص گردید که میزان رضایت والدین و کیفیت بهبودی پس از پیش داروی کلونیدین معادل میدازولام می‌باشد (۳).

این مطالعه برای بررسی تأثیر کلونیدین به عنوان پیش داروی قبل از بیهوشی بر وضعیت آرامبخشی اطفال بصورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده طرح ریزی شد.

مواد و روش کار:

شمار ۱۰۵ بیمار ۹-۴ ساله با $\text{ASA}=I$ که برای اعمال جراحی انتخابی به بیمارستان نمایی شیراز مراجعه نموده بودند انتخاب و بدون در نظر گرفتن جنس و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به سه گروه ۳۵ نفری گول دارو، کلونیدین -۲ و کلونیدین -۴ تقسیم شدند. نود دقیقه قبل از زمان پیش بینی شده برای انتقال کودک به اتاق عمل پیش داروی خوراکی بصورت زیر تجویز گردید:

- ۱- گروه گول دارو: $1\text{cc}/\text{kg}$ آب سیب شفاف
- ۲- گروه کلونیدین -۲: $2\mu\text{g}/\text{kg}$ آب سیب شفاف، که هر سی سی آن محتوی $2\mu\text{g}$ کلونیدین بوده است (معادل $2\mu\text{g}/\text{kg}$ کلونیدین).
- ۳- گروه کلونیدین -۴: $4\mu\text{g}/\text{kg}$ آب سیب شفاف، که هر سی سی آن محتوی $4\mu\text{g}$ کلونیدین بوده است (معادل $4\mu\text{g}/\text{kg}$ کلونیدین).

بعد از مصرف پیش دارو و تا زمان انتقال به اتاق عمل کلیه کودکان در محلی که پرسنل و تجهیزات لازم برای مراقبتهای قلبی و تنفسی موجود بوده تحت نظر قرار داشته اند.

- در زمانهای ۰ (قبل از مصرف پیش دارو) و ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از مصرف پیش دارو وضعیت آرامش کودکان با استفاده از درجه بندی زیر (۲) تعیین گردید:
- ۱- گریان / پرخاشگر ۲- هوشیار/بیدار ۳- خوب آلود/خواب

جداسازی از والدین و انتقال به اتاق عمل همه کودکان توسط یک نفر صورت گرفت. وضعیت آرامش کودکان در این مرحله بر اساس درجه بندی زیر (۲) بررسی گردید:

۱- بد (مضطرب و پرخاشگر)
 ۲- متوسط (مضطرب ولی براحتی آرام میشود)
 ۳- خوب (آرام-خواب)

روش القاء و نگهداری بیهوشی در همه بیماران یکسان و با استفاده از داروهای وریدی و استنشاقی بوده است. وضعیت آرامش و همکاری کودک در زمان القای بیهوشی بر اساس درجه بندی زیر (۲) مورد ارزیابی قرار گرفت:

۱- بد (وحشت زده و پرخاشگر و گریان)
 ۲- متوسط (ترسیده و براحتی آرام نمی شود)

۳- خوب (کمی ترسیده و براحتی آرام میشود)
 ۴- عالی (بدون ترس و با همکاری)

بعد از خاتمه عمل جراحی فاصله زمانی انتهای عمل جراحی تا آمادگی ترخیص از اتاق بهبودی ثبت گردید.

نتایج:

بر اساس نتایج اختلافی از نظر سن، جنس و طول عمل جراحی (میانگین از ۵۰/۷ الی ۵۶/۱ دقیقه) در بیماران سه گروه دیده نشد. (جدول ۱).

جدول شماره ۱) وضعیت آرامبخشی کودکان در زمانهای مختلف بعد از مصرف پیش داروی کلونیدین

P value*	جمع کل	خواب - خواب آلود	هوشیار- بیدار	گریان- پرخاشگر	گول دارو	قبل از مصرف (کلونیدین)
۰/۲۰۷	۳۵(۱۰۰)	۰(۰)	۲۸(۸۰)	۷(۲۰)***	گول دارو	کلونیدین-۲
	۳۵(۱۰۰)	۰(۰)	۲۲(۶۲/۹)	۱۳(۳۷/۱)	گول دارو	کلونیدین-۴
	۳۵(۱۰۰)	۰(۰)	۲۲(۶۲/۹)	۱۳(۳۷/۱)	جمع کل	
	۱۰۰(۱۰۰)	۰(۰)	۷۲(۶۸/۶)	۳۳(۳۱/۴)	گول دارو	***۳۰
<۰/۰۰۱	۳۵(۱۰۰)	۱۰(۲۸/۶)	۱۹(۵۴/۳)	۶(۱۷/۱)	گول دارو	
	۳۵(۱۰۰)	۲۲(۶۲/۹)	۱۳(۳۷/۱)	۰(۰)	کلونیدین-۲	
	۳۵(۱۰۰)	۲۶(۷۴/۳)	۸(۲۲/۹)	۱(۲/۹)	کلونیدین-۴	
	۱۰۵(۱۰۰)	۵۸(۵۵/۲)	۴۰(۳۸/۱)	۷(۶/۷)	جمع کل	
<۰/۰۰۱	۲۸(۱۰۰)	۱۱(۳۹/۳)	۱۴(۵۰)	۳(۱۰/۷)	گول دارو	۶۰
	۳۲(۱۰۰)	۲۵(۷۸/۸)	۷(۲۱/۹)	۰(۰)	کلونیدین-۲	
	۳۳(۱۰۰)	۲۶(۷۸/۸)	۵(۱۵/۲)	۲(۶/۱)	کلونیدین-۴	
	۹۳(۱۰۰)	۶۲(۶۶/۷)	۲۶(۲۸)	۲(۵/۴)	جمع کل	
<۰/۰۰۱	۲۴(۱۰۰)	۳(۱۲/۵)	۱۸(۷۵)	۳(۱۲/۵)	گول دارو	۹۰
	۲۳(۱۰۰)	۱۸(۷۸/۳)	۵(۲۱/۷)	۰(۰)	کلونیدین-۲	
	۲۱(۱۰۰)	۱۹(۹۰/۵)	۲(۹/۵)	۰(۰)	کلونیدین-۴	
	۶۸(۱۰۰)	۴۰(۵۸/۸)	۲۵(۳۶/۸)	۳(۴/۴)	جمع کل	

* مقدار (P value) مقایسه گروه گول دارو با دو گروه کلونیدین-۲ و کلونیدین-۴ می باشد.

** زمان ها به دقیقه می باشند.

*** اعداد بصورت تعداد (درصد) می باشند.

وضعیت آرامش کودکان در زمان بیهوشی بر اساس تست آماری Kruskal-Wallis تعیین و در جدول (۱) دیده می شود. از آنجائی که تعدادی از کودکان پیش از دقیقه ۶۰ بعد از مصرف پیش دارو به اتاق عمل منتقل شده اند، لذا در دقایق ۶۰ و ۹۰ بررسی تعداد کودکان مورد بررسی قرار گرفته در هر گروه کمتر از ۳۵ بوده است.

توجه به وضعیت آرامش کودکان در زمان جداسازی از والدین (جدول ۲) نشان می دهد که بیشتر کودکان گروه گول دارو در وضعیت بد (مضطرب/پرخاشگر) قرار داشته اند، اما کودکانی که از پیش داروی کلونیدین (۲µg/kg یا ۴µg/kg) استفاده نموده بودند عمدتاً در وضعیت متوسط (مضطرب/ براحتی آرام می شود) یا خوب (آرام/خواب) بوده اند.

وضعیت آرامش کودکان سه گروه مورد مطالعه در زمان جداسازی از والدین

جدول ۲) وضعیت آرامش کودکان سه گروه مورد مطالعه در زمان جداسازی از والدین

وضعیت آرامش	مضطرب- پرخاشگر	مضطرب- براحتی آرام می شود	آرام- خواب	جمع کل
گول دارو	۲۷(۷۷/۱)	۸(۲۲/۹)	۰(۰)	۳۵(۱۰۰)
کلونیدین -۲	۱(۲/۹)	۲۳(۶۵/۷)	۱۱(۳۱/۴)	۳۵(۱۰۰)
کلونیدین -۴	۳(۸/۶)	۱۷(۴۸/۶)	۱۵(۴۲/۹)	۳۵(۱۰۰)
جمع کل	۳۱(۲۹/۵)	۴۸(۴۵/۷)	۲۶(۲۴/۸)	۱۰۵(۱۰۰)

* (P<۰/۰۰۱) مقایسه گروه گول دارو با دو گروه کلونیدین-۲ و کلونیدین-۴ می باشد.

وضعیت کودکان در زمان القای بیهوشی در جدول ۳ نشان داده شده است. بیماران گروه گول دارو عمدتاً در وضعیت بد (وحشت زده و پرخاشگر) یا متوسط (ترسیده و براحتی آرام نمی شود) بوده اند، ولی کودکانی که از کلونیدین بعنوان پیش دارو استفاده نموده اند عمدتاً در وضعیت خوب (کمی ترسیده/ براحتی آرام می شود) قرار داشته اند. فاصله زمانی عمل جراحی تا آمادگی ترخیص از اتاق بهبودی در گروه گول دارو ۱۰/۹۷ ± ۵۰/۸۸ دقیقه، در گروه کلونیدین -۲، ۱۱/۸۸ ± ۵۲/۵۰ دقیقه و در گروه کلونیدین-۴، ۱۱/۲۸ ± ۴۶/۸۵ دقیقه بوده است (P>۰/۵).

وضعیت آرامش و همکاری کودکان سه گروه مورد مطالعه در زمان القای بیهوشی

جدول ۳) وضعیت آرامش و همکاری کودکان سه گروه مورد مطالعه در زمان القای بیهوشی

وضعیت آرامش	بد	متوسط	خوب	عالی	جمع کل
گول دارو	۱۸(۵۱/۴)	۱۴(۴۰)	۳(۸/۶)	۰(۰)	۳۵(۱۰۰)
کلونیدین -۲	۰(۰)	۸(۲۳/۵)	۲۲(۶۴/۷)	۴(۱۱/۸)	۳۴(۱۰۰)
کلونیدین -۴	۲(۵/۷)	۷(۲۰)	۱۹(۵۴/۳)	۷(۲۰)	۳۵(۱۰۰)
جمع کل	۲۰(۱۹/۲)	۲۹(۲۷/۹)	۴۴(۴۲/۳)	۱۱(۱۰/۶)	۱۰۴(۱۰۰)

* (P<۰/۰۰۱) مقایسه گروه گول دارو با دو گروه کلونیدین-۲ و کلونیدین-۴ می باشد.

پیش از بیهوشی اطفال تغییری در اسیدیته و حجم محتویات معدی کودکان ایجاد نمی کند (۷).

در مطالعه میکاوا تاثیر دوز $4\mu\text{g}/\text{kg}$ کلونیدین در آرامبخشی کودکان بیشتر از دوز $2\mu\text{g}/\text{kg}$ بوده است (۵). اما در مطالعه حاضر کاربرد کلونیدین با دوز $2\mu\text{g}/\text{kg}$ یا $4\mu\text{g}/\text{kg}$ بعنوان پیش دارو در اطفال موجب بهبود وضعیت آرامش و همکاری کودکان در مراحل مختلف پیش از القاء و حین القای بیهوشی گردیده و تفاوتی بین دوزهای یاد شده دیده نمی شود (جداول ۳-۱). در مطالعات گذشته، مقایسه پیش داروهای کلونیدین، میدازولام و دیازپام نشان داده که اثرات آرامبخشی سه دارو تقریباً یکسان می باشد اما اختلافات روان تنی (Psychomotor) در مراحل بهبودی با کلونیدین کمتر بوده است (۸-۹). توجه به زمان آمادگی ترخیص سه گروه مورد مطالعه در تحقیق حاضر نشان میدهد که مصرف داروی کلونیدین با دوز $2\mu\text{g}/\text{kg}$ یا $4\mu\text{g}/\text{kg}$ ، ۹۰ دقیقه پیش از القای بیهوشی تاثیری بر زمان آمادگی ترخیص کودکان از اتاق بهبودی نداشته است.

با توجه به نتایج حاصل از تحقیق حاضر، مصرف کلونیدین خوراکی ۹۰ دقیقه پیش از القای بیهوشی در کودکان بخوبی وضعیت آرامش و همکاری کودکان را در مراحل جداسازی از والدین و القای بیهوشی بهبود می بخشد و طول مدت ریکاوری را نیز طولانی نمی کند. لذا ما کلونیدین را با دوز $2\mu\text{g}/\text{kg}$ بهمراه آب سیب، ۹۰ دقیقه قبل از القای بیهوشی بعنوان پیش داروی ضد اضطراب در کودکان توصیه می نمایم.

در کلیه پارامترهای مورد بررسی اختلافی بین گروههای کلونیدین -۲ و کلونیدین -۴ مشاهده نمیشود. بعد از مصرف پیش دارو و تا زمان انتقال به اتاق عمل هیچگونه عارضه ای در بیماران سه گروه دیده نشده است.

بحث:

کاربرد پیش دارو در کودکان اثرات با ارزشی بدنال دارد بنحوی که ضمن کاهش اضطراب در کودک و والدین منجر به ایجاد فراموشی و بهبود همکاری کودک در مراحل قبل از القای بیهوشی می گردد.

در کنار اثرات مثبت کاربرد پیش دارو توجه به شرایط مصرف دارو شامل روش و سادگی مصرف، ارزان و در دسترس بودن، زمان شروع و خاتمه اثر، رضایتمندی، سلامت و عوارض جانبی دارو اهمیت دارند. مرسوم ترین روشهای کاربرد پیش دارو در کودکان روش خوراکی و در مرحله بعدی مقعدی می باشند (۴).

داروی کلونیدین بصورت قرص 0.2mg در بازار ایران در دسترس می باشد. در مطالعه حاضر قرص بصورت پودر در آورده شده و بعد از حل کردن در آب سیب شفاف به کودکان داده شده است. از آنجائی که مزه آب سیب شیرین و مطبوع می باشد کودک براحتی آن را مصرف می نماید و حجم $3\text{ml}/\text{kg}$ آب سیب ضمن کاهش حجم محتویات معدی موجب رفع احساس تشنگی و گرسنگی در کودک می گردد (۱۰). همچنین استفاده از کلونیدین خوراکی ۹۰ دقیقه

REFERENCES:

1. Kain ZN, Mayes LC, Caramico LA, et al. Parental presence during induction of anesthesia. A randomized controlled trial. *Anesthesiol* 1996; 84: 1060-67.
2. Kain Z, Mayes L, Cikkheti O, et al. The Yale preoperative anxiety scale. How does it compare with a gold standard? *Anesth Analg* 1999; 85: 783-88.
3. Splinter WM, Rhine EJ. Premedication and fasting. In: Bissonnette B, Dalens B. *Pediatric*

- anesthesia principles and practice*. 1st edition. New York: McGraw-Hill, 2002; 405-13.
4. Nicolson SC, Betts EK, Jobes DR, et al. Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for inpatient surgery. *Anesthesiol* 1989; 7:8-14.
5. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, et al. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiol* 1993; 79:926-31.

6. Lisa F, Ellen C, Jantzen B, et al. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medication in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001; 92: 56-60.
7. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, et al. Oral clonidine premedication dose not affect preoperative gastric fluid PH and volume in children. *Anesth Analg* 1995; 80:1065-66.
8. Ramesh VJ, Bhardwaj N, Batra YK. Comparative study of oral clonidine and diazepam as premedicants in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 218-21.
9. Jatti K, Batra YK, Bhardwaj N, et al. Comparison of psychomotor function and sedation following premedication with oral diazepam and clonidine in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 336-9.
10. Splinter WM, Stewart JA, Muir JG. The effect of preoperative apple juice on gastric contents, thirst and hunger in children. *Can J Anaesth* 1989; 36:55-8.