

تعیین اثر پیش داروی کلونیدین بر میزان الکترولیت‌های خون و ادرار و برون ده ادراری

دکتر بیژن یزدی^۱ *، دکتر سید مهدی جلالی^۲

۱- استادیار، متخصص بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- پزشک عمومی، فارغ التحصیل دانشگاه علوم پزشکی اراک

تاریخ دریافت ۸۴/۱۲/۷، تاریخ پذیرش ۸۵/۳/۱۰

چکیده

مقدمه: کلونیدین به عنوان پیش داروی بیهوشی، به دلیل تأثیر در کاهش نیاز به داروهای بیهوشی و آرام بخشی از اهمیت خاصی برخوردار است. اما به دلیل تأثیر آن بر همودینامیک و الکترولیت‌های بدن و اهمیت آن در بیهوشی، بر آن شدید تا با انجام مطالعه‌ای این عوارض را بررسی نماییم.

روش کار: این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی و دو سوپه کور است که بر روی ۱۰۶ بیمار ۴۰-۲۰ ساله با ASA کلاس I و II تحت عمل جراحی انتخابی با بیهوشی عمومی انجام گرفته است. بیماران به دو گروه مساوی تقسیم شدند. ۹۰ دقیقه قبل از القا بیهوشی، به گروه مورد قرص کلونیدین ۵ میکروگرم بر کیلوگرم و به گروه شاهد دارونما داده شد. نمونه خون قبل از تجویز دارو و چهار ساعت پس از آن گرفته شد. ادرار ۲۴ ساعته آنها نیز جمع آوری و حجم و میزان سدیم و پتاسیم دفعی اندازه‌گیری شد. تحلیل آماری با استفاده از جداول و نمودارهای توزیع فراوانی و آزمون تی مستقل انجام شد.

نتایج: میانگین سدیم و پتاسیم خون قبل و بعد از دریافت دارو بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. اما میانگین سدیم ادرار ۲۴ ساعته در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p=0/022$). میانگین پتاسیم ادرار ۲۴ ساعته نیز در گروه مورد بیشتر بود ($p=0/003$) هم‌چنین حجم ادرار ۲۴ ساعته نیز در گروه مورد بیشتر بود ($p=0/008$).
نتیجه‌گیری: گرچه میزان دفع ادراری سدیم و پتاسیم و حجم ادرار با تجویز کلونیدین افزایش می‌یابد ولی غلظت خونی این دو الکترولیت تغییر قابل توجهی پیدا نمی‌کند.

واژگان کلیدی: کلونیدین، پیش دارو، الکترولیت‌های خون، همودینامیک

نویسنده مسئول: اراک بیمارستان ولیعصر، اطاق عمل، تلفن: ۰۳-۲۲۲۲۰۰۳

E-mail: yazdibijan@hotmail.com

مقدمه

کلونیدین به عنوان آگونیست انتخابی گیرنده‌های آلفا-۲ به دلیل اثرات مثبت در آرام بخشی، بیدردی و کاهش نیاز به داروهای بیهوشی به عنوان پیش دارو مورد استفاده قرار گرفته است (۱، ۲). اما به دلیل تأثیر بر سیستم‌های مختلف بدن می‌تواند عوارض بالقوه‌ای نیز داشته باشد (۳، ۴). از جمله این عوارض تغییرات همودینامیک و آب و الکتروولت‌ها است که تحقیقات متعددی در جهت شناسایی آن انجام شده است. به طور مثال دریک کارآزمایی بالینی توسط د-کاک و همکاران با در نظر گرفتن گروه‌های مورد و شاهد کاهش نیاز به مایعات حین عمل در ۲۰ بیمار تحت پیوند کبد نشان داده شده است (۵). هم‌چنین پارلو و همکاران در ۲۰ بیمار با فشار خون اولیه تحت عمل جراحی انتخابی، با به کارگیری کلونیدین تثبیت قلبی عروقی مناسبی به دست آوردند (۶). البته در مقابل، آبی-جاد با انجام یک مطالعه دوسویه کور بر روی ۲۴ بیمار تحت جراحی بای‌پس عروق کرونر نتیجه معکوسی را به دست آورده است (۷). از طرفی با توجه به تأثیر استرس در افزایش کاتکول آمین‌ها و هیپوکالمی متعاقب آن، به نظر می‌رسد کاربرد کلونیدین می‌تواند با بلوک سمپاتیک از بروز این عارضه جلوگیری نماید (۸).

تأثیر این دارو بر گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ در هیپوتالاموس و افزایش دفع کلیوی آب، سدیم و پتاسیم و هم‌چنین افزایش ترشح هورمون ANP^۱ از دهلیزها و دیورز و دفع ادراری سدیم ناشی از آن توسط مطالعاتی در حیوانات مشخص شده است (۹-۱۱). این افزایش در مطالعه‌ای دوسویه کور در دانشگاه علوم

پزشکی خرم‌آباد در ۶۰ بیمار تحت عمل جراحی انتخابی نیز دیده شده است (۱۲).

از آنجایی که تأثیر کلونیدین بر وضعیت همودینامیک با اثرات مستقیم آن در دیورز آب و الکتروولت‌ها در تعامل با یکدیگر قرار دارد و به دلیل اهمیت کنترل مایعات، آب و الکتروولت‌ها حین بیهوشی، بر آن شدیم تا با انجام یک کارآزمایی بالینی این تأثیرات را بررسی نماییم.

روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور است. جامعه مورد آزمون مردانی بودند که در بیمارستان ولی عصر اراک تحت عمل جراحی انتخابی ارتوپدی و جراحی‌های انتخابی ترمیم فتق، هیدروسل، هموروئید با بیهوشی عمومی قرار می‌گرفتند (به دلیل تغییرات هورمونی ماهیانه در خانم‌ها و تأثیر احتمالی آن در نتایج، فقط از افراد مذکر استفاده شد).

داروهای بیهوشی مورد استفاده شامل مخدر فنتانیل ۲ میکروگرم بر کیلوگرم قبل از شروع بیهوشی و دوزهای بعدی بر اساس نیاز، سدیم تیوپنتال ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ابتدا جهت لوله‌گذاری نای و دوزهای بعدی بر اساس نیاز، هالوتان با غلظت MAC ۱/۵ و N₂O با غلظت ۵۰ درصد به همراه اکسیژن بود. افراد با سن ۴۰ - ۲۰ سال ASA کلاس I و II، عدم وجود بیماری زمینه‌ای کلیوی، قلبی، دیابت و اختلالات متابولیک و بدون سابقه مصرف دیورتیک یا داروهای قلبی تحت مطالعه قرار گرفته و افرادی که عمل جراحی آنها بیش از ۲ ساعت به طول انجامید از مطالعه خارج شدند. حجم نمونه برابر ۱۰۶ بیمار تعیین شد که به قید قرعه و به

¹ - Atrial Natriuric Peptide.

معنی داری نداشت. اما میانگین سدیم ادرار ۲۴ ساعته با $p=0/022$ ، میانگین پتاسیم ادرار ۲۴ ساعته با $p=0/003$ و حجم ادرار ۲۴ ساعته با $p=0/008$ در گروه مورد به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود (جدول ۱ تا ۳). حجم ادرار ۲۴ ساعته در گروه مورد $1906/60 \pm 215/12$ میلی لیتر و در گروه شاهد $1773/01 \pm 286/92$ میلی لیتر بود ($p=0/008$).

جدول ۱. میزان سدیم خون بیماران

سدیم mmol/L	قبل از دریافت دارو	بعد از دریافت دارو
گروه شاهد	$138/52 \pm 3/25$	$138/62 \pm 2/77$
گروه مورد	$139/58 \pm 3/58$	$139/37 \pm 2/90$

جدول ۲. میزان پتاسیم خون بیماران

پتاسیم mmol/L	قبل از دریافت دارو	بعد از دریافت دارو
گروه شاهد	$4/04 \pm 0/48$	$4/06 \pm 0/48$
گروه مورد	$4/18 \pm 0/43$	$4/17 \pm 0/42$

جدول ۳. میزان الکتروولت‌های ادرار بعد از دریافت کلونیدین بیماران

الکتروولت‌های ادرار mmol/L	سدیم ادرار	پتاسیم ادرار
گروه شاهد	$168/30 \pm 37/54$	$53/62 \pm 21/70$
گروه مورد	$186/32 \pm 42/33$	$66/60 \pm 22/76$
P	0/022	0/003

بحث

اثر کلونیدین در افزایش حجم ادرار و دفع سدیم ادراری توسط مطالعات متعددی مشخص شده است. ساد با بررسی تأثیر مستقیم آنژیوتانسین II و بلوک آن توسط کلونیدین در هیپوتالاموس و مناطق اطراف بطن‌های مغزی موش‌های آزمایشگاهی متوجه شد که کلونیدین با تأثیر بر گیرنده‌های ایمیدازولی

صورت تصادفی ساده در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند بدین صورت که بر اساس قرعه اولین بیمار در یکی از گروه‌های مورد و شاهد قرار گرفت و بیمار بعد در گروه مقابل و این روند تا تشکیل دو گروه مساوی ۵۳ نفری ادامه یافت.

در گروه مورد قرص کلونیدین به میزان ۵ میکروگرم بر کیلوگرم، ۹۰ دقیقه قبل از القا بیهوشی و به گروه شاهد دارونما داده شد (جهت یکسان شدن شکل دارونما با کلونیدین از کپسول‌هایی استفاده شد که محتوای آن در گروه مورد داروی کلونیدین و در گروه شاهد آرد بود). از بیماران قبل از تجویز دارو و ۴ ساعت بعد از آن نمونه خون گرفته شد. هم‌چنین تمام بیماران سونداژ شده و ادرار ۲۴ ساعته آنها نیز جمع آوری شد. میزان سدیم و پتاسیم دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شد. به علت عدم دسترسی به بیماران قبل از عمل جراحی، امکان جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته قبل از عمل جراحی وجود نداشت.

تجویز دارو و نمونه‌برداری‌های انجام شده، به صورت دو سویه کور انجام شد. بدین صورت که بیماران و فردی که نمونه‌برداری می‌کرد، از این که بیمار در چه گروهی قرار داشته خبر نداشتند. پس از جمع آوری داده‌ها و انجام آزمایشات، تحلیل آماری با استفاده از جداول و نمودارهای توزیع فراوانی و آزمون تی مستقل انجام گرفت.

این مطالعه پس از اخذ رضایت نامه کتبی مورد تأیید شورای اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک از بیماران صورت گرفت.

نتایج

میانگین سدیم و پتاسیم خون قبل و بعد از دریافت دارو بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت

آنژیوتانسین، موجب افزایش حجم ادرار و میزان دفع سدیم و پتاسیم ادراری می‌شود (۹). مشابه چنین نتایجی توسط منگرز در موش‌های آزمایشگاهی تحت بیهوشی با کتامین نیز به دست آمده است (۱۰). از طرفی داهر ایجاد دیورز و دفع کلیوی سدیم را از طریق تحریک ترشح ANP توسط کلونیدین از طریق انکوباسیون قطعاتی از دهلیزهای راست و چپ موش‌های آزمایشگاهی در معرض کلونیدین و بلوک کننده، به دست آوردند (۱۱) که این یافته‌ها با مطالعه ما هم‌خوانی دارد. نتایج تحقیق ما اختلاف معنی‌داری را بین میزان الکتروولت‌های خون، قبل و بعد از دریافت دارو در دو گروه مورد و شاهد نشان نداد. هم‌چنین میزان الکتروولت‌های سرم در هر گروه، قبل و بعد از دریافت دارو تفاوت معنی‌داری نداشت. این نتیجه نشان می‌دهد که علی‌رغم افزایش حجم و سدیم دفعی ادرار، غلظت الکتروولت‌های سرم تأثیر قابل توجهی نیافته است.

میزان الکتروولت‌های دفعی ادرار بعد از دریافت دارو در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری داشت. این نتایج با کارآزمایی بالینی انجام شده در دانشگاه علوم پزشکی خرم‌آباد، تطابق دارد (۱۲). آنها دریافتند که حجم ادرار ۲۴ ساعته و میزان سدیم و پتاسیم ادرار در گروهی که کلونیدین دریافت کرده بودند، افزایش یافته است (۱۲) که این نتیجه نیز با مطالعه ما هم‌خوانی دارد. البته تأثیر این افزایش بر غلظت الکتروولت‌های خون بررسی نشده است.

نتیجه به دست آمده توسط دکوک در مورد کاهش نیاز به مایعات حین عمل (۵) و از طرفی تثبیت قلبی عروقی ایجاد شده به دنبال تجویز کلونیدین در مطالعات انجام شده توسط واتانابه (۱۳)، یو (۱۴) و پارلو (۱۶) در کنار نتیجه مطالعه ما در مورد غلظت الکتروولت‌های خون نشان می‌دهد که با جلوگیری از تغییرات شدید

فشار خون و ضربان قلب حین بیهوشی و عمل جراحی، تأثیر این تغییرات بر دیورز و تغییرات الکتروولتی خون کمتر خواهد بود. با توجه به تأثیر سیستم سمپاتیک بر غلظت پتاسیم و جلوگیری از بروز هیپوکالمی با تجویز کلونیدین در مطالعه هام، یکی دیگر از علل احتمالی حفظ غلظت پتاسیم در مطالعه ما می‌تواند چنین اثری باشد (۸). تأثیر این خصوصیت در اعمال جراحی که همراه با تحریک بیشتر سیستم سمپاتیک باشند (از جمله القا بیهوشی با هالوتان) مشهودتر خواهد بود (۱۵). البته ما با فاکتورهای مخدوش کننده‌ای از جمله داروهای بیهوشی و نوع عمل جراحی مواجه بودیم که با محدود کردن آنها به اعمال جراحی مینور و در نظر گرفتن گروه شاهد سعی در کاهش آن داشتیم.

نتیجه گیری

در مجموع می‌توان گفت با توجه به عدم کاهش الکتروولت‌های خون به دنبال مصرف کلونیدین و با پیش بینی مناسب جهت جایگزینی مایعات می‌توان از کلونیدین به عنوان پیش داروی مناسب در بیهوشی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل یک پایان‌نامه دانشجویی است که بدینوسیله از کلیه افرادی که ما را در این پژوهش یاری نمودند تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Imai Y, Mammoto T, Murakami K, Kita T, Sakai T, Kagawa K, Kirita T, Sugimura M, Kishi Y. The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for

- general anesthesia. *J Clin Anesth* 1998; 10(8): 660-5.
۲. بهنام م. بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی به عنوان پیش داروی بیهوشی بر میزان اضطراب، تغییرات علائم حیاتی و ایجاد آرامش در گروهی از بیماران کاندید بیهوشی عمومی در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران. پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۷۳.
3. Killian CA, Roberge RJ, Krenzelok EP, et al. Cloniderm toxicity: another manifestation of clonidine overdose. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13(5): 340-1.
4. Nichols MH, King WD, James LP. Clonidine poisoning in Jefferson County, Alabama. *Ann Emerg Med* 1997; 29(4): 511-7.
5. De Kock M, Laterre PF, Van Obbergh L, Carlier M, Lerut J. The effect of intraoperative intravenous clonidine on fluid requirements, hemodynamic variables, and support during liver transplantation: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 1998;86(3):468-76.
6. Parlow JL, Begou G, Sagnard P, Cottet-Emard JM, Levron JC, Annat G, Bonnet F, Ghignone M, Hughson R, Viale JP, Quintin L. Cardiac baroreflex during the postoperative period in patients with hypertension: effect of clonidine. *Anesthesiology* 1999;90(3):681-92.
7. Abi-Jaoude F, Brusset A, Ceddaha A, Schlumberger S, Raffin L, Dubois C, Guilmet D, Fischler M. Clonidine premedication for coronary bypass grafting under high dose alfentanil anesthesia: intraoperative and postoperative hemodynamic stability. *Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7(1):35-40.
8. Hahm TS, Cho HS, Lee KH, Chung IS, Kim JA, Kim MH. Clonidine premedication prevents preoperative hypokalemia. *J Clin Anesth* 2002; 14(1):6-9.
9. Saad WA, Guarda IF, Ferreira AC, de Arruda Camargo LA, Neto AF, dos Santos TA. Participation of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors of the lateral hypothalamic area in water intake, and renal sodium, potassium and urinary volume excretion induced by central administration of angiotensin II. *Brain Res Bull* 2000;52(6):491-7.
10. Menegaz RG, Kapusta DR, Mauad H, de Melo Cabral A. Activation of alpha(2)-receptors in the rostral ventrolateral medulla evokes natriuresis by a renal nerve mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281.
11. Mukaddam-Daher S, Lambert C, Gutkowska J. Clonidine and ST-91 may activate imidazoline binding sites in the heart to release atrial natriuretic peptide. *Hypertension* 1997;30(1 Pt 1):83-7.
۱۲. کاظمی ا. بررسی اثر کلونیدین بر میزان برونده ادراری و الکتروولت‌های ادرار. پایان نامه پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، سال ۱۳۸۱.
13. Watanabe Y, Iida H, Tanabe K, Ohata H, Dohi S. Clonidine premedication modifies responses to adrenoceptor agonists and baroreflex sensitivity. *Can J Anaesth* 1998;45(11):1084-90.
14. Yu HP, Hseu SS, Yien HW, Teng YH, Chan KH. Oral clonidine premedication preserves heart rate variability for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(2):185-90.
15. Joyce JT, Roizen MF, Gerson JI, Grobecker H, Eger EI 2nd, Forbes AR. Induction of anesthesia with halothane increases plasma norepinephrine concentrations. *Anesthesiology* 1982;56(4):286-90.

Effect of Clonidine premedication on blood and urine electrolytes and urinary output

Yazdi B², Jalali SM³

Abstract

Introduction: Clonidine, as a premedicant in anesthesia, has a special role in decreasing anesthetic agents' dose and improving sedation. Because of its effects on body hemodynamics and electrolytes and the importance of these effects during anesthesia, we decided to investigate these side effects in this study.

Materials and Methods: This is a double blind randomized clinical trial. Samples were 104 ASA Class I & II, 20-40 years old patients, undergoing elective surgery and were divided equally into two groups (case and control). 90 minutes before induction of anesthesia, 5µg/kg Clonidine was given to the case and placebo to the control group orally. Blood samples were taken before and 4 hours after induction of anesthesia. Also 24 hours urine was collected and measured for volume and sodium and potassium concentrations. Data analysis was done using independent T test.

Results: There wasn't any significant difference between two groups in the mean concentration of blood sodium and potassium before and after taking the drug. But the mean sodium and potassium concentration in urine was significantly more in the case group (P = 0.022 and P = 0.003 respectively). The volume of 24 hours urine was also more in the case group (P = 0.008).

Conclusion: Although Clonidine induces diuresis and increases sodium and potassium excretion, blood concentration of these electrolytes doesn't change significantly.

Key Words: Clonidine, blood electrolytes, hemodynamics, premedication

² - Assistant professor of anesthesiology, school of medicine, Arak University of medical sciences.

³ - General Practitioner, Arak University of medical sciences.