

کرونوفارماکودینامیک تزریق اینتراتکال سوفنتانیل به همراه بوپیواکائین در اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی

دکتر بهزاد صدری* دکتر ولی‌اله حسنی** دکتر محمدحسین میردهقان*** دکتر عزیزالله ادیب**** دکتر هانری آوانیس‌زاده***** دکتر مجید محبی*****

* استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

** استاد بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

*** دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

**** دانشیار قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

***** استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

***** متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی قم

هکیده

زمینه و هدف

کرونوفارماکولوژی تغییرات ریتم بیولوژیک ناشی از تجویز دارو را بررسی می‌کند. کرونوفارماکودینامیک به بررسی زمان تجویز دارو و تأثیر کیفی یا کمی پاسخ به آن در موجود زنده می‌پردازد. در این مطالعه سعی شده است تا به بررسی کرونوفارماکودینامیک تجویز اینتراتکال سوفنتانیل به همراه بوپیواکائین در اعمال جراحی اندام تحتانی مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه آینده‌نگر بر روی بیماران کاندید عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی می‌باشد. بیماران با سن بین ۲۰ تا ۵۰ سال با اندیکاسیون انجام عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی که از لحاظ وضعیت فیزیکی معیار ASA I و ASA II قرار داشتند، بودند. به بیماران ۱۰ میکروگرم اینتراتکال سوفنتانیل به همراه ۱۵ میلی‌گرم بوپیواکائین در فضای سوم و چهارم کمری به داخل فضای ساب آراکنوئید به آهستگی و در مدت ۳۰ ثانیه تزریق شد. پس از عمل جراحی زمان احساس درد و شدت آن بر حسب VAS ثبت شد.

یافته‌ها

در مجموع ۱۱۵ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. متوسط زمان بی‌دردی ۱۲ ساعت و ۲۶ دقیقه با انحراف معیار ۵ ساعت ۲۲ دقیقه بود. متوسط شدت درد در زمان درخواست بی‌دردی برابر با ۲۴/۷ با انحراف معیار ۹/۳ بود. متوسط طول مدت بی‌دردی در بیمارانی که تزریق نزدیک به ظهر یا نیمه‌شب انجام شده است به طور قابل توجهی با زمانی که تزریق در سایر زمان‌های شبانه‌روز انجام شده است بیشتر بوده که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز اینتراتکال سوفنتانیل به همراه بوپیواکائین در زمان‌های نزدیک ظهر و یا نیمه‌شب (متناسب با ریتم شبانه‌روزی) در مقایسه با سایر زمان‌های شبانه‌روز، بی‌دردی بهتری ایجاد می‌کند و مدت بی‌دردی را نیز می‌افزاید.

کلیدواژه‌ها: کرونوفارماکولوژی، سوفنتانیل، بوپیواکائین، درد بعد از عمل

نویسنده مسئول: دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

آدرس: تهران-ص پ-۱۴۷۵-۱۴۶۶۵ تلفن همراه: ۰۹۱۲۱۳۲۵۸۰۶

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۱/۲۸

Email: mirdehgan@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۰/۲

مقدمه

کرونوبیولوژی (Chronobiology) علمی است که به بررسی ریتم بیولوژیک در موجودات زنده می‌پردازد^(۱-۴). ریتم‌های بیولوژیک شامل طیفی از پدیده‌های بیولوژیکی است که به صورت دوره‌ای و قابل پیشگویی است. کرونوفارماکولوژی نیز به مطالعه تأثیر زمان تجویز دارو (ساعت، ماه و سال) روی پاسخ‌های آن‌ها در هر موجود زنده می‌پردازد. هم‌چنین کرونوفارماکولوژی تغییرات ریتم بیولوژیک ناشی از تجویز دارو را نیز بررسی می‌کند^(۳). در کرونوفارماکولوژی دو جنبه قابل افتراق است: اول این‌که زمان تجویز دارو ممکن است از نقطه نظر کیفی یا کمی پاسخ‌های متفاوتی نشان دهد (کرونوفارماکودینامیک) و یا این‌که سطح غلظت متفاوتی در سرم ایجاد نماید (کرونوفارماکوکینتیک). به نظر می‌رسد که در تجویز برخی از داروها توجه به کرونوفارماکولوژی اهمیت بسیاری دارد. مطالعات نشان داده است که پدیده شدت درد و داروهای مورد استفاده در درمان آن با سیکل‌های بیولوژیک در ارتباطند^(۱).

استفاده اینتراتکال از مخدرها به عنوان یکی از عمومی‌ترین روش‌های بی‌دردی مورد استفاده در اعمال جراحی اندام تحتانی به شمار می‌رود^(۵-۷). از فواید تجویز مخدرها محلول در چربی با استفاده از تکنیک‌های اپیدورال می‌توان از عدم بلوک حرکتی و تطابق بیماران به بی‌دردی در اعمال جراحی طول کشیده نام برد^(۸،۵). سوفنتانیل نیز به عنوان یکی از ترکیبات این خانواده به طور وسیعی در ایجاد بی‌درد به روش اینتراتکال مورد استفاده قرار گرفته است^(۱۰،۹). در حال حاضر در بسیاری از موارد، به منظور افزایش طول مدت بی‌دردی و بهبود کیفیت آن در بیماران از افزودن بوپیواکائین استفاده شده است^(۱۱).

مطالعات بسیاری در خصوص کرونوفارماکولوژی داروها از جمله داروهای ضددرد صورت گرفته است که نتایج آن بیانگر تأثیر ریتم شبانه‌روزی در احساس شدت درد در بیماران می‌باشد^(۱). در خصوص کرونوفارماکولوژی اینتراتکال سوفنتانیل نیز مطالعاتی انجام گرفته است که بیشتر در مادران و در هنگام زایمان می‌باشد^(۱۲)؛ هر

چند که تاکنون مطالعات اندکی در خصوص کرونوفارماکولوژی اینتراتکال سوفنتانیل در ترکیب بوپیواکائین انتشار یافته است. بنابراین هدف از انجام این مطالعه بررسی کرونودینامیک (یعنی تأثیر زمان‌های مختلف تجویز دارو با پاسخ به درمان که همان شدت درد می‌باشد) تجویز اینتراتکال سوفنتانیل به همراه بوپیواکائین در اعمال جراحی اندام تحتانی می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت یک مطالعه آینده‌نگر بر روی بیمارانی که طی سال ۱۳۸۵ در بیمارستان رسول‌اکرم (ص) بستری و تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار گرفتند، انجام شد. معیار ورود بیماران در مطالعه شامل بیماران سن بین ۲۰ تا ۵۰ سال با اندیکاسیون انجام عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی بود که از لحاظ وضعیت فیزیکی در معیار ASA I و ASA II قرار داشتند. معیارهای خروج نیز شامل وجود بیماری زمینه‌ای قابل توجه (از قبیل فشارخون، دیابت، اختلالات کبدی، کلیوی، انعقادی و...)، چاقی مفرط (وزن بالای ۱۱۵ کیلوگرم)، قد کوتاه (کمتر از ۱۵۰ سانتی‌متر)، سابقه اعتیاد به مواد مخدر یا الکل، حساسیت به بی‌حس‌کننده‌های موضعی، ناهنجاری‌های ستون فقرات و عدم امکان انجام روش اسپینال، عفونت موضعی در محل انجام تزریق، و در نهایت عدم رضایت بیماران بود.

۱۱۵ بیمار از هر دو جنس در این مطالعه انتخاب گردید و پس از آگاهی در زمینه روش کار و کسب رضایت از آن‌ها وارد مطالعه شدند. پس از انتقال به اتاق عمل و قراردادن آن‌ها بر روی تخت اتاق عمل و رگ‌گیری با آنژیوکت شمار ۱۸، ۵۰۰ میلی‌گرم سرم رینگر داده شد. مانیتورینگ شامل الکتروکاردیوگرام، ضربان قلب، اکسی‌متری، اندازه‌گیری غیرتهاجمی فشار خون بود. بیماران در وضعیت خوابیده به پهلو قرار گرفته و پس از پرپ و شستشو با بتادین و الکل و تزریق ۱۰ میکروگرم اینتراتکال سوفنتانیل به همراه ۱۵ میلی‌گرم بوپیواکائین به وسیله سوزن شماره ۱۸ اسپینال در فضای سوم و چهارم کمری به داخل فضای ساب آراکنوئید به آهستگی

در سه بخش، نزدیک ظهر، نیمه شب و سایر طبقه بندی شد.

داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده های کیفی به صورت فراوانی نمایش داده شده است. جهت آزمون روابط متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و در متغیرهای کمی از آزمون student t-test استفاده شد. سطح معنی داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۱۵ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. از بین این ۸۵ نفر (۹/۷۳٪) را مرد و ۳۰ نفر (۲۶/۱٪) را زن تشکیل می دادند. متوسط سنی بیماران مورد بررسی 34 ± 13 سال به دست آمد. بیشتر بیماران از نظر وضعیت عمومی ASA در سطح I قرار داشتند بدین گونه ۹۶ نفر (۸۳/۵٪) ASA I و ۱۹ نفر (۱۶/۵٪) ASA II طبقه بندی شدند. متوسط شدت درد بر حسب VAS قبل از تجویز بی دردی، $61 \pm 11/9$ بود. از بین بیماران، زمان تجویز بی دردی در ۳۳ نفر (۲۸/۷٪) نزدیک ظهر، ۲۲ نفر (۱۹/۱٪) نیمه شب و مابقی بیماران یعنی ۶۰ نفر (۵۲/۲٪) در سایر زمان شبانه روز ثبت شد.

متوسط فاصله زمانی بین زمان تجویز تا زمان درخواست بی دردی مجدد که به عنوان طول مدت بی دردی در نظر گرفته شده است، ۱۲ ساعت و ۲۶ دقیقه با انحراف معیار ۵ ساعت ۲۲ دقیقه بود. طول مدت بی دردی به تفکیک زمان تجویز در سه گروه در نمودار ۱ نشان داده شده است. همان گونه که مشاهده می شود متوسط طول مدت بی دردی در بیمارانی که تزریق نزدیک به ظهر انجام شده است $14:45$ با انحراف معیار ۶ ساعت ۵۱ دقیقه بود و این میزان در گروه بیمارانی که تزریق در آن ها در نیمه شب انجام شده بود ۱۶ ساعت ۲۰ دقیقه با انحراف معیار ۵ ساعت ۵۶ دقیقه بود که به لحاظ آماری اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند. از طرف دیگر متوسط طول مدت بی دردی در سایر بیماران و در

و در مدت ۳۰ ثانیه تزریق شد. بلافاصله به بیماران در وضعیت درازکش قرار داده شده و ماسک اکسیژن صورت با جریان ۶ لیتری در دقیقه روی صورت بیماران گذاشته شد. پس از ایجاد بی حسی و بی حرکتی قابل قبول جهت عمل جراحی مربوطه اجازه عمل به جراح داده شد. در طول عمل اطلاعات لازم در برگه مخصوص ثبت شد و با توجه به توضیح اولیه به بیمار در خصوص روند مطالعه، از بیماران خواسته شد تا اولین زمان احساس درد و شدت آن را بر حسب Visual Analogue Scale (VAS) به پرستار بخش جهت ثبت در برگه مخصوص اطلاع دهند و دستیار کشیک بیهوشی جهت کنترل و بررسی حضور می یافت. بیمارانی که در این مطالعه وارد می شدند پس از عمل در سرویس درد حاد قرار نمی گرفتند و چنانچه نیاز به درمان های ضد درد داشتند پس از ویزیت، درمان مربوطه صورت می گرفت. در طول عمل هیچ گونه داروهای خارج از چارچوب فوق دریافت نمی کردند و چنانچه نیاز به داروی دیگری داشتند از مطالعه خارج می شدند. در صورت افت فشارخون بیشتر از ۲۰٪ میزان پایه، سرعت انفوزیون مایعات کریستالوئید افزایش یافته و ۱۰ میلی گرم افدرین تزریق می شد. برای درمان تهوع و استفراغ نیز از متوکلوپرامید (۱۰ میلی گرم) و برای افت ضربان قلب به کمتر از ۶۰ در دقیقه از آتروپین (۰/۵ میلی گرم) وریدی استفاده شد. در صورت بروز آپنه (بیشتر از ۲۰ ثانیه)، عدم توانایی در صحبت کردن، از دست دادن هوشیاری و عدم پاسخ به تحریکات، اقدام به لوله گذاری تراشه و بیهوشی عمومی می گردید.

همان گونه که گفته شد اندازه گیری شدت درد بر حسب VAS از صفر تا ۱۰۰ (صفر بی دردی کامل و ۱۰۰ حداکثر دردی را که فرد تجربه کرده است) از بیمار پرسش و ثبت می گردید. گروه بندی بیماران بر اساس زمان تزریق اینترانکال سوفنتانیل در سه زمان نزدیک ظهر، نیمه شب و سایر زمان ها انجام گرفت و نتایج به دست آمده بین این سه گروه مورد مقایسه قرار گرفت. پس از انجام عمل جراحی، زمان درخواست مجدد بی دردی توسط بیمار ثبت و شدت درد در زمان درخواست مجدد بیمار پرسش و ثبت شد. زمان تجویز

اختلاف آماری بین سه زمان مورد بررسی به دست نیامد.

بحث

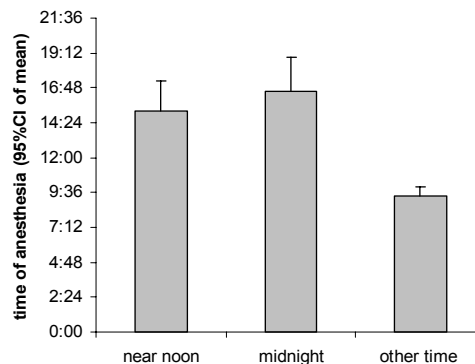
این مطالعه سعی کرد از نظر کروئوفارماکودینامیک به بررسی پاسخ درمانی تزریق اینترتاکال سوفنتانیل به همراه بوپیواکائین در اعمال جراحی اندام تحتانی بپردازد. نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق ترکیب حاضر در زمان‌های نزدیک ظهر و نیمه شب در مقایسه با سایر زمان‌های شبانه روز می‌تواند بی‌دردی بهتر با طول مدت بیشتری به دست دهد. هر چند که هیچ تفاوت بین تجویز در زمان نزدیک ظهر با نیمه شب از لحاظ آماری به دست نیامد.

همان‌گونه که گفته شد در کروئوفارماکولوژی دو جنبه کروئوفارماکودینامیک و کروئوفارماکوکینتیک دارو مورد بررسی قرار می‌گیرد^(۴,۱). در کروئوفارماکودینامیک، پاسخ درمانی از نقطه نظر کیفی و کمی در زمان‌های مختلف سیکل بیولوژیک مورد بررسی قرار می‌گیرد ولی در کروئوفارماکوکینتیک به جای پاسخ درمانی، سطح سرمی دارو را در بدن در زمان‌های مختلف شبانه روز مورد بررسی قرار می‌دهند.

به خاطر تفاوت در شروع و مدت اثر ترکیبات بی‌حسی، متخصصین بیهوشی همواره یک ترکیب بی‌دردی موضعی خاصی را برای کار خود انتخاب می‌نمایند. هم‌چنان‌که برای بسیاری از داروها، اثربخشی و سمیت ترکیبات ضد درد موضعی وابسته به زمان تجویز آن است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات وابسته به ریتم شبانه‌روزی در سمیت حاد و مزمن ترکیبات ضد درد وجود دارد^(۱). مطالعات نشان داده‌اند که حساسیت‌پذیری شبانه‌روزی موش‌ها به ترکیبات ضد درد در مدت فاز تاریکی بیشتری مقدار و در نور روشن کمترین مقدار است. به طور کلی نتایج نشان داده است که بلندترین دوره بی‌دردی تقریباً در ساعت ۳ بعد از ظهر است^(۴). از طرفی نشان داده شده است که مدت بی‌دردی اپیدورال با بوپیواکائین در هنگام زایمان، در زمانی که بین ساعت ۱ تا ۷ بعد از ظهر تجویز شده است بیش از زمان ۷ بعد از ظهر تا ۱ شب می‌باشد. علت تأثیر این سیکل شبانه‌روزی این‌گونه مطرح شده که

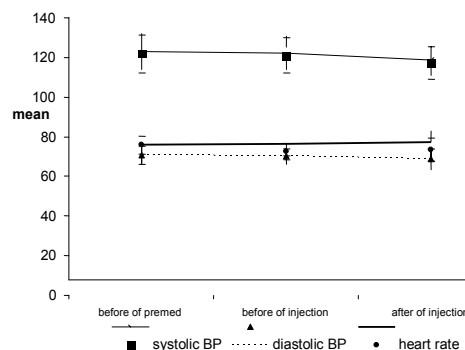
زمان‌های غیر از دو زمان مورد نظر ۹ ساعت ۲۱ دقیقه با انحراف معیار ۳ ساعت ۴۹ دقیقه به دست آمد که با هر دو زمان نیمه شب و نزدیک ظهر اختلاف معنی‌داری داشت ($P=0/001$).

هم‌چنین در نمودار ۲ وضعیت همودینامیک بیماران در سه زمان قبل از تزریق، در هنگام تزریق و بعد از آن نشان داده شده است. از لحاظ آماری هیچ اختلافی بین سه زمان از نظر فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و تعداد ضربان قلب به دست نیامد. و هیچ ارتباطی نیز بین تغییرات همودینامیک بیماران با زمان تزریق مشاهده نگردید.



نمودار ۱: طول مدت بی‌دردی بر حسب زمان تزریق بی‌دردی.

همان‌گونه که مشاهده می‌شود، مدت بی‌دردی در گروه نزدیک ظهر و نیمه شب به طور معنی‌داری بیش از سایر زمان‌هاست ($P=0/001$).



نمودار ۲: متوسط وضعیت همودینامیک بیماران در سه زمان قبل از پره‌مدیکاسیون، قبل از تزریق و بعد از تزریق

نفوذپذیری غشاء و دسترسی کانال ممکن است این تغییرات ناشی از زمان را توجیه نماید.

براساس پایگاه‌های اطلاعاتی علمی داخلی و خارجی، تنها در یک مطالعه به بررسی کرونوفارماکولوژی اینتراتکال سوفنتانیل پرداخته شده است. در این مطالعه که توسط دبون و همکاران انجام گرفت، نشان داد که مدت بی‌دردی ناشی از تجویز اینتراتکال سوفنتانیل و بوپیواکائین در هنگام زایمان در طول مدت زمان‌های مختلف تا حد ۳۰٪ هم متغیر است^(۱۲). مطالعه حاضر

نیز نتایج این مطالعه را تأیید کرد، به گونه‌ای مشاهده می‌شود که مدت بی‌دردی در زمان‌هایی که در هنگام نیمه‌شب و نزدیک ظهر منطبق با سیکل شبانه‌روزی تجویز می‌شود بیش از ۵۰٪ مدت بی‌دردی را افزایش می‌دهد. هر چند این مطالعه تنها به مسأله اثربخشی تجویز بی‌دردی پرداخته است ولی مطالعات نشان داده است که سمیت دارویی نیز با توجه به سیکل

شبانه‌روزی متغیر است و باید به این مسأله هم در کنار اثربخشی توجه کرد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز اینتراتکال سوفنتانیل به همراه بوپیواکائین در زمان‌های نزدیک ظهر و یا نیمه‌شب (متناسب با ریتم شبانه‌روزی) در مقایسه با سایر زمان‌های شبانه‌روز، بی‌دردی بهتری ایجاد می‌کند و مدت بی‌دردی را نیز می‌افزاید. لذا پیشنهاد می‌گردد با توجه به ارزش و اهمیت بی‌دردی بعد از عمل ضروری است به دو جنبه کرونوفارماکودینامیک و کرونوفارماکوکینتیک دارو توجه شود و با توجه به مطالعات اندک در این خصوص مطالعات تکمیلی بیشتر در سایر جراحی‌ها و حتی با روش‌های دیگر بیهوشی به وضوح احساس می‌شود.

References:

1. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100(2):413-27.
2. Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F. Circadian Rhythms and Clinical Chronobiology. *Biomed Pharmacother* 2001; 55 Suppl 1:7s-18s.
3. Scarpelli PT, Gallo M, Chiari G. Chronobiology of Blood Pressure. *J Nephrol* 2000; 13(3):197-204.
4. Arendt J. Biological Rhythms: the Science of Chronobiology. *J R Coll Physicians Lond* 1998; 32(1):27-35.
5. DeBalli P, Breen TW. Intrathecal Opioids for Combined Spinal-Epidural Analgesia During Labour. *CNS Drugs* 2003; 17(12):889-904.
6. Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal Lipophilic Opioids as Adjuncts to Surgical Spinal Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(3):255-63.
7. Rawal N, Sjostrand UH. Clinical Application of Epidural and Intrathecal Opioids for Pain Management. *Int Anesthesiol Clin* 1986; 24(2):43-57.
8. Raffaelli W, Salmosky-Dekel BG. Biological Consequences of Long-Term Intrathecal Administration of Opioids. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71(7-8):475-8.
9. Frikha N, Ellachtar M, Mebazaa MS, Ben Ammar MS. Combined Spinal-Epidural Analgesia in Labor-comparison of Sufentanil vs Tramadol. *Middle East J Anesthesiol* 2007; 19(1):87-96.
10. Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, Fentanyl and Sufentanil but Not Morphine Block Voltage-Operated Sodium Channels. *Pain* 2006; 126(1-3):234-44.
11. Albright GA, Forster RM: The Safety and Efficacy of Combined Spinal and Epidural Analgesia/Anesthesia (6,002 Blocks) in a Community Hospital. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:117-25.
12. Debon R, Boselli E, Guyot R, Allaouchiche B, Lemmer B, Chassard D. Chronopharmacology of Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia: Daily Variations in Duration of Action. *Anesthesiology* 2004; 101(4):978-82.

Chronopharmacodynamics of Intrathecal Co-injection of Sufentanyl and Bupivacaine in Orthopedic Surgery of Lower Extremities

B. Sadri MD* V. Hassani MD** M. H. Mirdehghan MD*** A. Adib MD**** H. Avanis Zadeh MD*****M. Mohebbi MD*****

* Assistant Professor of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences

** Professor of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences

*** Resident of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences

**** Associate Professor of Cardiology, Tabriz University of Medical Sciences

***** Assistant Professor of Anesthesiology, Iran university of Medical Sciences

***** Anesthesiologist, Qom University of Medical Sciences

Abstract

Background and objectives: In chronopharmacology the biological rhythm variations caused by drug administration is assessed. Evaluation of the time of drug administration and the qualitative and quantitative effects of reactions to drugs is called chronopharmacodynamics. In this study, we assessed the chronopharmacodynamics of intrathecal co-administration of sufentanyl and bupivacaine in surgical operations of lower extremities.

Methods: In 2006, patients aged 20-50 with ASA physical status of I and II, who underwent surgical operation of lower extremities were entered into this prospective study. The patients received a slow intrathecal injection of 10 µg sufentanyl and 15 mg bupivacaine into subarachnoid of third and fourth lumbar spaces in 30 seconds. After the operation, the time of first pain sensation and the visual analogue scale (VAS) score, as the measure of severity of pain, were recorded.

Results: 115 patients were studied in this project. The pain-free interval was considered as the time between injection and patient's demand for pain relief. This interval was 746 ($\pm$ 322) minutes. The average score of pain severity on VAS at the time of demand for pain relief was 24.7 ($\pm$ 9.3). The average pain-free duration in patients injected about noon or at midnight was significantly longer than the pain-free interval of other patients.

Conclusion: The results show that intrathecal co-administration of sufentanyl and bupivacaine at noon or midnight (conforming to the circadian rhythm) causes better pain-relief with longer duration in comparison with other times of the day or night.

Keywords: Chronopharmacology, Sufentanyl, Bupivacaine, Pain, Postoperative

Corresponding Author: Department of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences

Email: mirdehghan@yahoo.com