

مقایسه اثر بخشی مپریدین و ترامادول در درمان لرز بیماران تحت جراحی

سزارین با بی حسی نخاعی

دکتر علی محمدیان اردی^۱؛ دکتر ناهید منوچهریان^۲

^۱ نویسنده مسئول: استادیار گروه بیوشی و مراقبت های ویژه دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: a.mohammadian@arums.ac.ir

^۲ استادیار گروه بیوشی و مراقبت های ویژه دانشگاه علوم پزشکی همدان

چکیده

زمینه و هدف: لرز در عمل جراحی یک عارضه شایعی است که باعث اختلال در مانیتورینگ بیماران شده و با افزایش میزان مصرف اکسیژن می تواند تهدید کننده حیات مخصوصا در بیماران با ظرفیت قلبی -ریوی پایین باشد. این پژوهش جهت مقایسه اثربخشی ترامادول و مپریدین در کنترل لرز در طول عمل جراحی انجام گردید.

روش کار: تعداد ۷۰ بیمار که تحت جراحی سزارین با بیحسی نخاعی در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور در دو گروه ۳۵ نفره، با دو داروی ترامادول و مپریدین تحت درمان قرار گرفته و فاصله زمان قطع لرزش بعد از تزریق دارو و عوارض دارو در دو گروه با هم مقایسه گردید

یافته ها: میانگین سنی زنان مورد مطالعه ۲۷ سال بود که جوان ترین آنها ۱۸ و مسن ترین آنها ۳۹ ساله بود. متوسط فاصله زمانی قطع لرز، بعد از تزریق ترامادول ۲:۵۷ (دو دقیقه و ۵۷ ثانیه)، کمتر از مپریدین ۶:۲۴ (شش دقیقه و ۲۴ ثانیه) بود. فراوانی تهوع و استفراغ در گروه مپریدین بیشتر از ترامادول بود. میزان خارش و خواب آلودگی به دنبال مصرف دارو در بین دو گروه اختلاف قابل ملاحظه ای با هم نداشتند. تغییر تعداد تنفس، تعداد نبض و کاهش درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در مرحله بعد از تزریق مپریدین نسبت به مرحله قبل از تزریق دارو، تغییرات معنی داری را نشان نداد. تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در دو گروه معنی دار نبود.

نتیجه گیری: در درمان لرز در عمل جراحی، ترامادول بخاطر قطع لرز سریع تر و عوارض کمتر مناسب تر از مپریدین می باشد.

واژه های کلیدی: مپریدین، ترامادول، لرز، سزارین، بی حسی نخاعی

پذیرش: ۸۶/۷/۱۴

دریافت: ۸۵/۸/۴

مقدمه

لرز در عمل جراحی (shivering) یا فعالیت عضلانی غیر ارادی یک عارضه شایع و ناخوشایند طی عمل می باشد که تا میزان ۷۰٪ از بیماران اتفاق می افتد و می تواند تولید حرارت بدن را تا ۶۰٪ بالای سطح پایه برساند [۱]. هر چند علل مختلفی همچون درد، کاهش فعالیت سمپاتیک، رفلکس های نخاعی مهار نشده، آزاد شدن مواد پیروژن ویا ساپرس آدرنال و غیره به عنوان عوامل ایجاد کننده لرز مطرح شده اند ولی اختلال

ترمورگولاسیون ناشی از هیپوترمی (کاهش ۱-۵٪ درجه سانتی گراد حرارت مرکزی) به عنوان شایع ترین عامل پذیرفته شده است [۲].

لرز باعث تداخل در مانیتورینگ پالس اکسی متری، اندازه گیری فشار خون و ECG^۱ شده و سبب افزایش مصرف اکسیژن تا ۵۰٪ می شود که آن هم به نوبه خود افزایش نیاز به برون ده قلبی و تهویه تنفسی بیشتری را سبب می گردد که در بیماران پیر ویا در

^۱ Electro Cardio Graphy

ناخوشایند بوده و بعضا برای بیمار تهدید کننده حیات خواهد بود.

هیدروکلرید ترامادول یک ضد درد با اثر مرکزی است که در درمان لرز موثر بوده است [۱]. این دارو ضمن آنکه آگونیست گیرنده مخدري مو (μ) بوده، بلکه با مکانیسم مرکزی باعث افزایش سروتونین و نوراپی نفرین مرکزی می گردد [۱]. به نظر می رسد نه تنها در قطع لرز مشابه پیریدین موثر بوده بلکه بسیاری از عوارض پیریدین در آن کمتر دیده می شود. در واقع این تحقیق میزان اثر بخشی و عوارض این دو دارو را در کنترل لرز در طی عمل با هم مقایسه می کند.

روش کار

این مطالعه از نوع مطالعات کار آزمایی بالینی می باشد که به صورت دوسوکور انجام گرفت. جامعه آماری خانم های بارداری است که در اتاق عمل بیمارستان فاطمیه همدان جهت عمل جراحی سزارین تحت بی حسی نخاعی قرار گرفتند.

بر اساس محاسبات آماری مطالعات مشابه، مجموعا تعداد ۷۰ نفر از بیماران واجد شرایط، وارد مطالعه گردیدند و به صورت تصادفی در دو گروه مساوی ۳۵ نفره (گروه پیریدین و گروه ترامادول) تقسیم بندی شدند. ابزار جمع آوری اطلاعات، پرسشنامه هایی بود که از قبل تهیه و توسط شخص تزریق کننده دارو تکمیل می گردید. بیماران پس از ورود به اتاق عمل توسط متخصص بیهوشی ویزیت شده و پس از تعیین کلاس ASA^۳ (انجمن متخصصین بیهوشی امریکا) (جدول یک).

موافقت آنها جهت انجام بی حسی نخاعی اخذ گردید. همه بیماران با سوزن اسپاینال QUEINCKE شماره ۲۵ در فضای L_۵-L_۴ یا L_۴-L_۳ با ۷۵ میلی گرم لیدوکائین ۰.۵٪ تحت بی حسی نخاعی قرار گرفتند و سطح بلوک تا حدود T_۴ گسترش داده شد.

بیماران با بیماری های زمینه ای قلبی تنفسی باعث نارسایی قلبی - تنفسی می گردد [۳].

همچنین لرز باعث اسیدوز لاکتیک و افزایش تولید دی اکسید کربن و خستگی عضلانی شده و سبب افزایش فشار داخلی چشمی (IOP)^۱ و فشار داخل جمجمه ای (ICP)^۲ می شود. در بیماران جراحی شده لرز باعث افزایش درد در محل عمل به خاطر لرزش می گردد [۳،۲].

توجه به این نکته مهم است که میزان بروز لرز در بیهوشی منطقه ای کمتر از بیهوشی عمومی نبوده و هیپوترمی بیماران تا زمان از بین رفتن اثرات بلوک در زیر سطح بلوک ادامه می یابد، زیرا در بیهوشی منطقه ای نه تنها ارسال پیام های حسی از اندام های تحتانی به مراکز عصبی مختل می باشد، بلکه به خاطر فلج عضلات اندام های تحتانی، عملا تولید حرارت نیز کاهش می یابد و در نتیجه در بی حسی منطقه ای مدت زمان گرم شدن مجدد بیمار تقریبا ۲ برابر بیهوشی عمومی است [۳]. امروزه راه حل های مختلف دارویی و غیر دارویی جهت پیشگیری و درمان هیپوترمی و لرز ابداع و مورد استفاده قرار گرفته است که گرم نگه داشتن بیمار قبل و حین عمل و جلوگیری از سرد شدن اتاق عمل یکی از مهمترین روش های غیر دارویی است [۳،۲].

داروهای مختلفی مثل پیریدین، کلونیدین، کتانسیرین، سولفات منیزیم و فیزوستگمین و غیره جهت درمان تجربه شده است. از بین داروهای مختلف پیریدین به خاطر اثر بخشی بهتر و قیمت مناسب مورد توجه قرار گرفته و با مکانیسم اثر بر روی گیرنده های کاپای مخدري لرز را دو برابر بیشتر از آستانه سیخ شدن موها پایین می آورد. پیریدین علی رغم اثر بخشی مناسب در قطع لرز طی عمل باعث کاهش سطح هوشیاری و تضعیف مرکز تنفسی شده و همچنین موجب ایجاد تهوع و استفراغ و خارش می گردد که در طی عمل برای بیمار، جراح و متخصص بیهوشی

¹ Intra Ocular Pressure

² Intra Cranial Pressure

³ American Society of Anesthesiologists

جدول ۱. جدول طبقه بندی وضعیت فیزیکی بیمار توسط انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا

تقسیم بندی	تعریف بیمار
ASA I	بیمار سالم و طبیعی
ASA II	بیمار با بیماری سیستمیک و خفیف بدون محدودیت عملی
ASA III	بیمار با بیماری سیستمیک شدید که منجر به محدودیت عملی نیز می شود
ASA IV	بیمار با بیماری شدید که تهدید ثابتی برای زندگی محسوب می شود
ASA V	یک بیمار رو به مرگ که بدون جراحی احتمال زنده ماندن ندارد
ASA VI	بیمار با مرگ مغزی که اعضای بدن وی برای اهدا از بدن وی خارج می شود

درجه بندی سطح آرامش بیمار از سطح بندی هوشیاری (Ramsay sedation scale) استفاده گردید (جدول سه) [۱۱].

جدول ۲. درجه بندی لرز

درجه	حالت بدون لرزش
صفر	
درجه یک	حالت سیخ شدن موها یا vasoconstriction محیطی (بدون لرزش قابل رویت)
درجه دو	وجود فعالیت عضلانی فقط در یک گروه عضلانی
درجه سه	فعالیت عضلانی در بیش از یک گروه عضلانی که به صورت ژنرالیزه اتفاق نمی افتد
درجه چهار	حالت لرزش کل بدن را شامل می شود

جدول ۳. طبقه بندی سطح هوشیاری بیماری Ramsay sedation scale

سطح یک	بیقراری، اضطراب، آرتیاسیون
سطح دو	آرام - آگاه به اطراف، همکاری مناسب
سطح سوم	فقط به دستورات کلامی پاسخ می دهد
سطح چهارم	خواب آلود، به همراه پاسخ های شدید به تحریکات
سطح پنجم	خواب آلود، به همراه پاسخ های کند به تحریکات
سطح ششم	بیهوش

یافته ها

میانگین سنی خانم های مورد مطالعه ۲۷ سال بود که جوان ترین آنها ۱۸ سال و مسن ترین آنها ۳۹ سال بود. بر اساس اطلاعات حاصل از داده های تحقیق می توان چنین استنباط نمود که بدنیاال بیحسی نخاعی در بیماران سزارین شیوع لرز در حین عمل نسبت به لرز بعد از اتمام عمل ۲/۵ برابر بیشتر می باشد (۷۱/۴٪ در مقابل ۲۸/۴٪) و از آنجائیکه لرز در حین عمل با روش های جراحی و مانیتورینگ های حین عمل تداخل حاصل می کند، لذا اهمیت استفاده از دارویی که سریعاً لرز را کاهش یا از بین ببرد بیشتر آشکار می شود.

ترامادول با دوز ۱ mg/kg وریدی در فاصله زمانی ۵:۲ (دو دقیقه و ۵۷ ثانیه) مپریدین با دوز ۰/۵ mg/kg وریدی در فاصله زمانی ۶:۲۴ (شش دقیقه و بیست و چهار ثانیه) پس از تزریق باعث کاهش یا قطع لرز می گردد که با توجه به $P = ۰/۰۳۵$ این اختلاف معنی دار

پس از انجام بی حسی نخاعی چنانچه بیمار در حین عمل یا پس از آن دچار لرز می گردید وارد طرح شده و مشخصات آنها در پرسشنامه مربوطه ثبت می شد و پس از تعیین فشار خون، درصد اشباع خون شریانی از اکسیژن (SaO₂)، تعداد نبض، وضعیت خواب آلودگی، خارش، تهوع، استفراغ و درجه بندی لرز به صورت تصادفی یکی از دو داروی مپریدین با دوز ۰/۵ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن و یا ترامادول با دوز ۱ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن به صورت وریدی برای بیمار ان تزریق می گردید. در جهت عدم اطلاع پزشک تزریق کننده دارو از نوع داروها (کورسازی)، داروها توسط شخص دیگری به سرنگ کشیده می شدند. پس از تزریق دارو فاصله زمانی پاسخ به درمان (قطع لرز) و تغییر درجه بندی لرز (طبق جدول درجه بندی لرز بر اساس جدول شماره دو) در ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو تعیین و توسط متخصص بیهوشی در پرسشنامه مربوطه ثبت می گردید [۱۰].

همچنین وجود یا عدم وجود عوارض احتمالی دارو (مثل تهوع، استفراغ، خواب آلودگی، خارش) و یا تغییر علایم حیاتی (مثل فشار خون، تعداد نبض، تعداد تنفس و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی) و تغییرات سطح آرامش در فواصل ۵، ۱۰ و ۱۵ و ۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو ارزیابی و در پرسشنامه ثبت می گردید. جهت

می باشد. با توجه به مطالب فوق الذکر و مقایسه فاصله زمانی قطع لرز بدنبال مصرف مپریدین و ترامادول مشخص می گردد که ترامادول بیش از دو برابر سریع تر از مپریدین در قطع لرز موثر بوده و باعث کاهش یا قطع لرز می گردد.

همه بیماران دچار لرز در حین یا بعد از عمل، دارای درجه ۳ لرزش بوده اند و اختلافی از نظر درجه لرز در مرحله قبل از شروع درمان دارویی بین دو گروه مپریدین و ترامادول مشاهده نگردید ولی بیشترین میزان کاهش لرز پس از تزریق دارو، کاهش درجه لرز از درجه ۳ به درجه صفر می باشد. همچنین بیشترین زمان اثر بخشی هر دو دارو در مراحل ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق داروها می باشد. مقایسه فراوانی درجه صفر لرزش در مرحله ۵ دقیقه بعد از تزریق (اثر بخشی داروها) نشانگر این است که هر چند اثر بخشی ترامادول (۹۱/۴٪) بیش از مپریدین (۸۲/۹٪) می باشد ولی با $P = ۰/۲۸$ این اختلاف معنی دار نیست. همچنین فراوانی درجه صفر در مرحله ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق مشابه هم بوده و علیرغم اثر بخشی بیشتر ترامادول (۹۷/۱٪) نسبت به مپریدین (۸۸/۶٪) $P > ۰/۰۵$ اختلاف آنها معنی دار نمی باشد. بنابراین می توان نتیجه گرفت با آنکه اثر بخشی ترامادول نسبت به مپریدین در قطع لرز بدنبال بیحسی نخاعی بیشتر می باشد ولی، اختلاف آنها معنی دار نبوده و ناچیز است.

مقایسه وضعیت تهوع در مرحله قبل از تزریق نشانگر این واقعیت است که اختلاف معنی داری از نظر فراوانی تهوع در این مرحله بین دو گروه مپریدین و ترامادول مشاهده نمی گردد، ولی بررسی فراوانی تهوع در دقایق بعد از تزریق نشان می دهد که با آنکه فراوانی تهوع بدنبال تزریق مپریدین نسبت به ترامادول در تمام ۴ مرحله بررسی (دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰ بعد از تزریق) بالا می باشد ولی فقط در مراحل ۱۰ و ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو فراوانی تهوع در گروه مپریدین نسبت به ترامادول بصورت معنی داری بالا بوده است. همچنین در هر دو گروه بالاترین فراوانی تهوع در مرحله ۱۰ دقیقه پس از تزریق داروهای مپریدین و

ترامادول می باشد (۷۱/۴٪ در گروه مپریدین و ۲۸/۶٪ در گروه ترامادول)

فراوانی استفراغ در گروه مپریدین نسبت به ترامادول در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق دارو بالا می باشد ولی، فقط در مرحله ۱۰ دقیقه بعد از تزریق داروها، فراوانی استفراغ در گروه مپریدین (۴۲/۹٪) نسبت به گروه ترامادول (۱۴/۳٪) بصورت معنی داری بالا می باشد.

از نظر فراوانی خارش، بجز یک مورد خارش در مراحل ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق مپریدین، در سایر مراحل تزریق مپریدین و ترامادول هیچ مورد خارشی گزارش نگردید، بنابراین اختلاف دو گروه مپریدین و ترامادول از نظر شیوع خارش معنی دار نمی باشد ($P = ۰/۵۰$)

بررسی میزان فراوانی سطح هوشیاری (درجه ۲) و خواب آلودگی (درجه ۳) نشان می دهد که اختلاف معنی داری در خواب آلودگی بدنبال تزریق ترامادول نسبت به مپریدین در تمام مراحل ۵، ۱۰، ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داروها، مشاهده نمی شود، هر چند که میزان خواب آلودگی در گروه ترامادول کمتر می باشد.

مقایسه تغییرات میانگین تعداد تنفس نشان می دهد که اختلاف میانگین تعداد تنفس در مرحله قبل از تزریق مپریدین با میانگین تعداد تنفس در مراحل ۵، ۱۰، ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق مپریدین معنی دار می باشد، ولی این تغییر در مورد ترامادول معنی دار نیست و در همه مراحل تعداد تنفس بعد از تزریق مپریدین کاهش نشان می دهد.

میانگین تعداد نبض در مراحل مختلف بعد از تزریق مپریدین نسبت به میانگین تعداد نبض در مرحله قبل از تزریق مپریدین افزایش نشان داده و در تمام مراحل این اختلاف معنی دار هست، ولی مقایسه این تفاوت در مورد ترامادول فقط در دقایق ۵ و ۱۵ معنی دار می باشد.

مقایسه تغییرات میانگین درصد اشباع خون شریانی از اکسیژن در مرحله قبل از تزریق با مراحل مختلف بعد

از نظر فراوانی تهوع و استفراغ در مطالعه فوق اختلاف معنی داری بین گروه ترامادول و مپریدین دیده نشده است. ولی در این مطالعه فراوانی تهوع در مرحله ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق و فراوانی استفراغ در مرحله ۱۰ دقیقه بعد از تزریق در گروه ترامادول بیشتر از گروه مپریدین بوده است.

در مطالعه انجام گرفته در تایوان میزان خواب آلودگی بدنبال ترامادول کمتر از مپریدین بوده است [۴]. در حالیکه در این پژوهش هر چند میزان خواب آلودگی گروه ترامادول کمتر از گروه مپریدین بوده است ولی اختلاف آنها معنی دار نمی باشد.

در مطالعه ای در سال ۲۰۰۱ در مورد میزان اثر بخشی ترامادول (با دوز ۱ mg/kg) و مپریدین (۰/۵ mg/kg) در درمان لرز طی عمل انجام گرفت. نتایج آن از نظر اثر بخشی سریع تر و پایین بودن فراوانی عوارض دپرسیون تنفسی و خواب آلودگی و تهوع و استفراغ در گروه ترامادول نسبت به مپریدین مشابه نتایج حاصل از این مطالعه می باشد [۵].

سایر مطالعات انجام گرفته در کشورهای کویت، چین و تایلند نشان دهنده اثر بخشی مناسب ترامادول در پیشگیری و یا درمان لرز در حول و حوش عمل جراحی بدنبال بیهوشی عمومی یا رژئونال بوده است و مقایسه ای با اثر بخشی مپریدین نداشته است [۹-۶].

نتیجه گیری

قطع لرز بدنبال بی حسی نخاعی در بیماران تحت عمل جراحی سزارین با ترامادول سریع تر از مپریدین می باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از کلیه همکاران اتاق عمل بیمارستان فاطمیه همدان، بیماران مشارکت کننده در پژوهش و کلیه اساتید و همکاران محترم کمال تشکر و قدردانی را دارند.

از تزریق مپریدین نشانگر معنی دار بودن کاهش SaO_2 در این گروه می باشد، در حالیکه مقایسه فوق در گروه ترامادول اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد.

مقایسه تغییرات میانگین فشارخون سیستولیک نشان می دهد که بجز مقایسه تغییر فوق در مرحله ۱۰ دقیقه بعد از تزریق مپریدین با مرحله قبل از تزریق دارو که اختلاف آنها معنی دار می باشد، در بقیه مراحل گروه مپریدین و در همه مراحل گروه ترامادول اختلاف معنی داری در تغییر فشار خون سیستولیک دیده نمی شود.

مقایسه تغییرات میانگین فشار خون دیاستولیک نشان می دهد که هیچ اختلاف معنی داری در دو گروه مپریدین و ترامادول در مقایسه با مراحل قبل از تزریق و بعد از تزریق داروها دیده نمی شود.

بحث

مطالعه انجام گرفته در کشور تایوان میزان عوارض و میزان پاسخ دهی به درمان لرز بعد از عمل جراحی سزارین بدنبال بیحسی اپیدورال در سه گروه ترامادول و مپریدین و آمی تریپ تیلین مقایسه شد. بر اساس این مطالعه میزان پاسخ دهی (قطع لرز پس از درمان در عرض ۱۵ دقیقه) در گروه ترامادول ۷۸٪ و در گروه مپریدین ۹۳٪ و در گروه آمی تریپ تیلین ۱۳٪ می باشد [۴]. در حالیکه در پژوهش حاضر بر عکس مطالعه فوق میزان پاسخ دهی ترامادول (۹۷/۱٪) کمی بیش از مپریدین (۸۸/۶٪) بوده است.

همچنین این مطالعه نشان می دهد که میانگین مدت زمان قطع لرز در گروه مپریدین (۴ دقیقه و ۲ ثانیه) سریع تر از گروه ترامادول (۵ دقیقه و ۱ ثانیه) بوده است، که این مورد هم برخلاف نتایج حاصله از مطالعه حاضر است که در آن ترامادل (۲ دقیقه و ۵۷ ثانیه) سریع تر از مپریدین (۶ دقیقه و ۲۴ ثانیه) اثر می کند.

فراوانی خارش در دو گروه ترامادول و مپریدین هم در تحقیق فوق و هم در مطالعه حاضر اختلاف معنی داری با هم نداشته اند.

References

- 1- Pradip KB, Lata B, et al. Post anaesthesia shivering(PAS): A Review: Indian J Anaesth. 2003, 47(2):88-93.
- 2- Ronald DM. Textbook of Anesthesia. 6thed. Churchill living ton USA, 2005: 1571-93.
- 3- Kirby. Clinical Anesthesia practice. 2nded. HWB Sanders co. Philadelphia, 2002: 911-925.
- 4- Tsai YC, Chu KS. A comparison of Tramadol, Amitriptylin, and Meperidine for postepidural Anesthetic shivering in parturients Anesthesia & Analgesia 2001; 93(5): 1288-92.
- 5- Preeti AN, Mansoor S, DK Baheti. A comparison of intravenous pethidine and tramadol in the treatment of peri-operative shivering. Bombay hospital Journal. 2001 Oct: 43(4): 4304.
- 6- Bhatnagar S, Saxena A, Kannan TR, Punjl J, et al. Tramadol for postoperative shivering: a double – blind comparison with pethidine. Anesth Intensive Care. 2001 Apr; 29(2):149-54.
- 7- Chan AM, Ng KF, Tong Ew, Jan Gs. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol Can.J Anesth. 1999 Mar; 46(3):253-8.
- 8- Pausawasdi S, Jirasirithum S, Phanarai C. The use of tramadol hydrochloride in the treatment of post-anesthetic shivering. J Med Assoc Thi. 1990 Jan; 73(1):16-20.
- 9- Mathews S, Al Mulla A, Varghese PK. Postanaesthetic shivering-a new look at tramado. Anaesthesia. 2002 Apr; 57(4):394-8.
- 10- Milewczyk M, Michalik M, Ciesielski M. A prospective, randomized, unicenter study comparing laparoscopic and open treatments of acute appendicitis. Surgical Endoscopy. 2003 July; 17 (7): 1023-28.
- 11- Bilotta F, Ferr F, Giovannini F, Pinto GO. Nefopam or clonidine in the pharmacologic of shivering on patients undergoing conscious for interventional neuroradiology. 2005, 60(2): 124-128.