

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۴، تابستان ۱۳۹۲

## اثر بخشی تجویز بویپواکائین، بویپواکائین - میدازولام و بویپواکائین - کتامین جهت بی

### دردی پس از عمل به روشی کودال در کودکان ۱ تا ۳ ساله

شهریار اربابی<sup>۱</sup>، موسی شیرمحمدی<sup>۲\*</sup>، علیرضا ابراهیم سلطانی<sup>۱</sup>، محسن ضیائی فرد<sup>۱</sup>، سید حمیدرضا فیض<sup>۳</sup>،  
مهرداد گودرزی<sup>۱</sup>، احسان اله نجمی<sup>۴</sup>

۱- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان

۲- متخصص بیهوشی، فلوشیپ بیهوشی قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز قلب شهید رجایی

۳- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول (ع)

۴- متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۰۹

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۲/۰۱/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۲۹

#### چکیده

**زمینه و هدف:** در این کارآزمایی بالینی تاثیر افزودن کتامین یا میدازولام به بویپواکائین از لحاظ طول مدت بی‌دردی پس از عمل با روش کودال در کودکان مورد ارزیابی قرار گرفته است.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد، ۶۰ کودک (۳-۱ ساله) ASA I-II در سه گروه ۲۰ نفری با داروهای ۱-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول بویپواکائین ۰/۲۵٪ و پلاسبو، ۲-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بویپواکائین ۰/۲۵٪ و ۵/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین S، ۳-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بویپواکائین و ۵۰ میکروگرم میدازولام تقسیم و بی‌حسی کودال گرفتند.

**یافته‌ها:** متوسط ساعت بی‌دردی پس از عمل در گروه میدازولام+ بویپواکائین ۱۹ ساعت و گروه بویپواکائین + کتامین S ۱۴/۵ ساعت و گروه بویپواکائین + پلاسبو ۸ ساعت بود. در هیچکدام از گروهها عوارض جدی دیده نشد فقط، اختلالات رفتاری و شناختی در برخی از بیماران گروه بویپواکائین + کتامین S دیده شد.

**نتیجه‌گیری:** افزودن میدازولام یا کتامین S به بویپواکائین تنها، باعث افزایش مدت بی‌دردی بعد از عمل جراحی می‌شود. در این بررسی میدازولام بی‌دردی طولانی تری نسبت به کتامین ایجاد کرد.

**واژه‌های کلیدی:** بی‌دردی، بی‌حسی کودال، بویپواکائین، میدازولام، کتامین S

#### مقدمه

فوقانی ساکروم به طور مطمئن محل هیاتوس را نشان می‌دهد و در محل هیاتوس مثلث فرضی کوچکی با دو کورنای ساکرال ایجاد می‌شود که محل ورود سوزن برای تزریق دارو است<sup>(۱,۲)</sup>. علی‌رغم سادگی انجام و موفقیت بالای آن به دلیل طول اثر کوتاه مدت دارای محدودیت‌هایی می‌باشد<sup>(۴)</sup>. این مشکل با افزودن داروهای

بیهوشی کودال یکی از شایع‌ترین روش‌های بیهوشی رژینوال در اطفال است<sup>(۱)</sup>. دسترسی آسان به ساکروم و فضای هیاتوس ساکرال باعث راحتی انجام تکنیک بیهوشی کودال می‌شود. مثلث متساوی‌الاضلاع ترسیم شده بین راس هیاتوس ساکروم و برجستگی‌های خلفی

**نویسنده مسئول:** موسی شیرمحمدی، تهران، خیابان ولیعصر، تقاطع نیاپش، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی - دفتر گروه بیهوشی

ایمیل: musasmf@gmail.com

همراه قلبی-ریوی.

با استفاده از روش بلوک تصادفی بیماران به سه گروه ۲۰ نفره تقسیم می‌شدند. اقدامات لازم و اهداف و چگونگی اجرا به والدین توضیح داده شده و رضایت کتبی اخذ می‌شد. بعد از بررسی و ویزیت بیهوشی قبل از عمل و رعایت زمان کافی ناشتا بیماران وارد اتاق عمل می‌شدند.

قبل از القاء بیهوشی، وزن، ضربان قلب، تعداد تنفس و اشباع اکسیژن (SPO2) چک می‌شد و بدون دادن پیش‌دارو، بیهوشی عمومی با هالوتان از طریق ماسک داده شد و در عمق کافی از بیهوشی لوله‌گذاری گردید. برای نگهداری بیهوشی از هالوتان ۰/۶٪ و نیتروس-اکساید ۶۰٪ استفاده می‌شد. بعد از لوله‌گذاری بیمار، بلوک کودال در وضعیت لترال با استریلیزاسیون کامل و با سوزن شماره ۲۳ انجام و محلول دارویی تزریق و محل کودال پانسمان گردید. در این مطالعه تصادفی دوسوکور مقدار تزریق داروها براساس دستورالعمل زیر بود:

گروه یک (B): ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول بوپیواکائین ۰/۲۵٪، (این محلول از افزودن آب مقطر به ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بوپیواکائین ۰/۵٪ ساخت کارخانه MERCK و دو برابر کردن حجم آن تهیه می‌شد).

گروه دو (B.K): ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول کتامین S (ساخت شرکت Pfizer کشور آلمان با نام تجاری KETANEST) با مقدار ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در بوپیواکائین ۰/۲۵٪، (این محلول از افزودن آب مقطر به ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بوپیواکائین ۰/۵٪ ساخت کارخانه MERCK و دو برابر کردن حجم آن تهیه می‌شد).

گروه سوم (B.M): ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول میدازولام (با نام تجاری DORMICUM ساخت شرکت ROSCHE کشور آلمان)، با مقدار ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم در بوپیواکائین ۰/۲۵٪ (این محلول از افزودن آب مقطر به ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بوپیواکائین ۰/۵٪

مکمل به بیحس کننده‌های موضعی، می‌تواند تا حدی رفع گردد<sup>(۵)</sup>. اخیراً به افزودن داروهای غیر مخدری مانند کلونیدین، نئوستیگمین، میدازولام و کتامین توجه شده است<sup>(۶،۱)</sup>. افزودن مخدرهایی مانند مرفین، فنتانیل، بوپرنورفین و ترامادول علی‌رغم نقش بسیار روشنی که در افزایش بی‌دردی بیحس کننده‌های موضعی دارند به علت عوارض تهوع، استفراغ، خارش، احتباس ادراری و به خصوص تضعیف تنفسی تاخیری، کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد<sup>(۴)</sup>. در مجموع از افزودن داروهای غیر مخدری به بی‌حس کننده‌های موضعی در بیهوشی کودال هیچ عارضه حادی گزارش نشده است و احتیاج به مطالعات بیشتری دارد<sup>(۹،۸)</sup>.

کنتراندیکاسیون‌های اختصاصی بیهوشی کودال شامل بدشکلی ساکروم، میلومنگوسل و مننژیت می‌باشد<sup>(۱۰)</sup>. در این مطالعه اثر افزایش بی‌دردی با افزودن دارونما (آب مقطر) یا میدازولام ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم یا کتامین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به بوپیواکائین ۰/۲۵٪ در اعمال جراحی در سطوح زیر ناف در سه گروه ۲۰ نفره را با هم مقایسه می‌کنیم.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه بعد از تأیید کمیته اخلاق گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و گرفتن رضایت نامه از والدین، بر روی ۶۰ کودک ۱-۳ ساله (ASA I-II) انجام شد. این کودکان جهت اعمال جراحی الکتیو ترمیم فتق مغبنی، ختنه و جراحی مجاری ادراری تناسلی و ارتوپدی اندام تحتانی با طول زمان جراحی کمتر از ۲/۵ ساعت به اتاق عمل آورده شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود کنتراندیکاسیون‌های بلوک کودال یا کنتراندیکاسیونی برای استفاده از داروهای کتامین، میدازولام و بوپیواکائین و یا طول عمل جراحی بیشتر از ۲/۵ ساعت و بیماری‌های

سطح معنی داری  $a=0/05$  در نظر گرفته شد. متغیرهای کمی مانند اولین زمان تجویز مسکن با استفاده از آزمون آنوای یک طرفه بین گروه‌های مقایسه و متغیرهای کیفی با آزمون کروسکال-والیس انجام گرفت.

#### یافته‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور که در کودکان ۳-۱ ساله ASA I-II در مرکز طبی کودکان تهران در سال ۸۶-۸۵ انجام گرفت، ۶۰ بیمار در سه گروه ۲۰ نفره بویپروکائین (B)، بویپروکائین + میدازولام (BM) و بویپروکائین + کتامین S (BK) تقسیم شدند.

اختلاف معنی‌داری بین سن-وزن-ضربان قلب و فشارخون در بیماران سه گروه دیده نشد. (جدول ۱) طول مدت بیهوشی در هر سه گروه تقریباً مشابه بود. طول مدت بی‌دردی پس از عمل (زمان مصرف اولین مقدار پتیدین)، در گروه B حدود ۸ ساعت، در گروه B.K حدود ۱۴/۵ ساعت و در گروه BM حدود ۱۹ ساعت دیده شد. (جدول ۲)

عوارض داروها و روش بی‌حسی مانند: نقص حرکتی، برادیکاردی، هیپوتانسیون، دپرسیون تنفسی در هیچ کدام از گروه‌ها دیده نشد. تهوع در گروه B در ۲ نفر و در گروه B.K در ۳ نفر مشاهده شد. استفراغ در گروه B در ۱ نفر، گروه BM در ۱ نفر و در گروه B.K در ۳ نفر مشاهده شد. اختلالات شناختی رفتاری در گروه B.K در ۲ نفر دیده شد.

ساخت کارخانه MERCK و دو برابر کردن حجم آن تهیه می‌شد.

در حین عمل هیچ نوع داروی خواب‌آور یا مخدر استفاده نگردید. تعداد ضربان و اشباع اکسیژن به طور مداوم پایش می‌شد و بعد از عمل و در ریکاوری هم تا یک ساعت (هر ۱۵ دقیقه) ادامه داشت. بعد از بیداری کامل در ریکاوری برای اندازه‌گیری شدت درد کودک از روش اندازه‌گیری (Face pain scale revised یا FPS-R) استفاده شد. این روش براساس مشاهده رفتار و پاسخ چهره کودک به درد طراحی شده است و روش تأیید شده بین‌المللی برای اندازه‌گیری شدت درد می‌باشد. معیار درد صورت (FPS-R) از صفر (بدون درد) تا ده (شدیدترین درد شناخته شده) شماره‌گذاری شده است. این معیار در سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۷ بازبینی شده و به فارسی در دسترس می‌باشد<sup>(۱)</sup>. بعد از اتمام جراحی و ارسال کودک به بخش در ساعت‌های اول، دوم، سوم، چهارم، هشتم، دوازدهم و بیست و چهارم، معیار درد FPS-R ثبت گردیده و در صورت وجود درد در کودک و  $FPS-R > 4$  از تزریق وریدی ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم پتیدین استفاده شد. زمان مصرف اولین مقدار پتیدین هم یادداشت گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار ۱۱.۵ SPSS انجام شد و شاخص‌های آماری توصیفی شامل میانگین، میانه، فراوانی و انحراف معیار محاسبه گردید.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه بویپروکائین (تعداد=۲۰)	گروه بویپروکائین + میدازولام (تعداد=۲۰)	گروه بویپروکائین + کتامین (تعداد=۲۰)	
۷/۱۳	۸/۱۲	۷/۱۳	جنس پسر
$1/9 \pm 0/7$	$1/9 \pm 0/4$	$1/8 \pm 0/15$	متوسط سن (سال)**
$14/1 \pm 3/8$	$13/1 \pm 3/1$	$12/3 \pm 4/6$	متوسط وزن (کیلوگرم)**
$118 \pm 17$	$109 \pm 21$	$115 \pm 34$	طول مدت عمل جراحی (دقیقه)**
$141 \pm 32$	$139 \pm 35$	$135 \pm 41$	طول مدت بیهوشی (دقیقه)**

\* کليه موارد در جدول فوق فاقد تفاوت آماری معنی‌دار می‌باشند

\*\* آنالیز واریانس

\* آزمون غیر پارامتری

جدول ۲: مقایسه متوسط شدت درد، زمان بی‌دردی، اولین زمان تجویز ضد درد و مصرف ضد درد کمکی در ۲۴ ساعت اولیه بعد از عمل در سه گروه

گروه بویپروکائین	گروه بویپروکائین + میدازولام	گروه بویپروکائین + کتامین
متوسط امتیاز درد در ۲۴ ساعت اول †	۳/۱ ± ۵/۶	۲/۴ ± ۴/۴
متوسط زمان اولین شکایت از درد (دقیقه) †	۶۸ ± ۴۳۳	۱۱۸ ± ۷۶۹
متوسط مصرف آنالژژیک کمکی (پتیدین) (میلی گرم) †	۴/۵ ± ۲۱	۱/۳ ± ۱۸
متوسط زمان تجویز اولین مقدار ضد درد کمکی (دقیقه) †	۹۸ ± ۴۵۵	۱۴۵ ± ۸۳۰

† معنی دار

\*\* آنالیز واریانس

## بحث

کتامین مشتق شیمیایی از فن سیکلیدین است که مکانیسم عمده ضد درد آن بلوک گیرنده NMDA در ماده ژلاتینی نخاع می‌باشد. هم‌چنین با گیرنده مو ( $\mu$ ) مخدري نیز باند می‌شود. البته اثر آن روی NMDA ۱۰ برابر بیشتر از گیرنده مو است و به همین دلیل اثر بی‌دردی آن توسط نالوکسان خنثی نمی‌شود. کتامین با کانال‌های سدیم نیز تداخل دارد<sup>(۱۳،۱۴)</sup> مقدار مطلوب کتامین برای تزریق کودال ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم است و مقدار بیش از یک میلی‌گرم بر کیلوگرم آن همراه با عوارض جانبی بوده است. هر چند سمیت عصبی در استفاده از کتامین دیده نشده است لیکن ایزومر S کتامین بدون ماده نگهدارنده ایمن‌تر و قدرت بی‌دردی آن سه برابر محلول راسمیک می‌باشد<sup>(۱۳ و ۱)</sup>.

طول بی‌دردی بعد از افزودن کتامین S به بی‌حس کننده‌های موضعی بیش از افزودن کلونیدین بوده و در میزان ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عوارضی مانند خواب-آلودگی، استفراغ و تهوع دیده نشده است. فقط در افزایش میزان بیش از یک میلی‌گرم بر کیلوگرم، اختلالات رفتاری گزارش شده است<sup>(۱۰)</sup>.

میدازولام یک بنزودیازپین محلول در آب است که گیرنده بخصوص در مغز و نخاع دارد. اثر بی‌دردی آن وقتی در فضای اپیدورال استفاده می‌شود، از طریق سیستم گابا در محل نخاع مخصوصاً در لامینای II ستون خلفی است<sup>(۱۳)</sup>. اثر ضد درد میدازولام در انسان و حیوان

توسط فلومازنیل خنثی می‌شود و این اتفاق تا حدی توسط نالوکسان نیز رخ می‌دهد که این موضوع، احتمال تاثیر این دارو بر گیرنده‌های مخدري را مطرح می‌کند<sup>(۱۴)</sup>. هرچند وجود سمیت عصبی در تزریق داخل CSF میدازولام هنوز مورد بحث است ولی در اکثر مطالعات، سمیت عصبی به دنبال تزریق میدازولام به داخل نخاع و اپیدورال گزارش نشده است<sup>(۱۲)</sup>. روشن نشده که اثر خواب‌آوری مرکزی آن در افزایش بی‌دردی نقشی داشته باشد. در اکثر مطالعات انجام شده و مطالعه ما افزودن ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم به بویپروکائین، در مقایسه با بویپروکائین تنها، طول بیدردی را افزایش داده و در این میزان، خواب‌آلودگی دیده نشده است<sup>(۱۳)</sup>. در مجموع همان گونه که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود، اضافه شدن میدازولام یا کتامین S (بدون ماده نگهدارنده) به بویپروکائین در مقایسه با بویپروکائین تنها، مدت بی‌دردی پس از عمل را بطور واضحی طولانی‌تر می‌کند. این نتیجه با نتایج انتشار یافته در مقالات سال‌های اخیر همخوانی تقریبی دارد.

## نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که اضافه کردن میدازولام و یا کتامین S به بویپروکائین در بیحسی کودال، طول مدت بیدردی پس از عمل جراحی را افزایش می‌دهد. این تاثیر در اضافه کردن میدازولام نسبت به کتامین S برجسته‌تر بود.

## References

1. Kumar P, Rudra AK, Acharya AP. Caudal additive in Pediatric: A comparison among midazolam, Ketamine and department of anesthesiology. *Anesth Analg* 2005; 101(1):69-73.
2. Tsui BC, Berde CB. Caudal analgesia and anesthesia techniques in children current opinion in anesthesiology. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 283-8.
3. Senoglu N, Senoglu M, Oksuz H, Gumusalan Y, Yuksel KZ, Zencirci B, et al. Landmarks of the sacral hiatus for caudal epidural block: an anatomical study. *Br J. Anesth* 2005; 95:692-5.
4. Dalens B, Hasnaoui A. Caudal Anesthesia in pediatric surgery: Success rate and adverse effects in 750 consecutive patients. *Anesth Analg* 1989; 68: 83-9.
5. Rowney DA, Doyle E. Epidural and sub arachnoid block in children. *Anesthesia* 1998; 53: 980-1001.
6. De Beer DAH, Thomas ML. Caudal addictive in children: Solution or problem? *Br J Anesth* 1994; 72: 258-62.
7. Abdulatif M, EL- Sanabary M. Caudal Neostigmine, Bupivacaine and their combination for post operative pain management after hypospadias surgery in children. *Anesth Analg* 2002; 95: 1215-8.
8. Ahuja BR. Analgic effects of intrathecal Katmine in rats. *Br J. Anesth* 1983; 55: 991-5.
9. Almender N, Passariello M, Amico G, Haiberger R, Pietropaoli P. Caudal addictive for post operative pain management in children: S (+) – Ketamine and neostigmine. *Paediatr Anesth* 2005; 15: 143-7.
10. Dalens BJ. Regional Anesthesia in children. In: Miller RD. *Anesthesia*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 1719-62.
11. Hicks CL, von Baeyer VL, Spafford P, van Kolaar I, Goodeough B. The Faces Pain Scale-Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173-83.
12. Beer DAH, Thomas M. Caudal additives in children- solution or problem? Review article. *Br J. Anesth* 2003; 90: 487-98.
13. Ansermino M, Basu R, Vandebek C, Montgomery C. Non opioid additives to local anaesthetics for caudal blocked in children: a systemic review. *PediatrAnesth* 2003; 13: 561-73.
14. Naguib M, EL-Gammer M, Elhattab YS, Seraj M. Midazolam for Caudal analgesia in children: Comparison with caudal bupivacaine. *Can J Anaesth* 1995; 42: 758-64.
15. Ahmad S, Mohammad K, Ahmad M, Nazir I, Ommid M, Nabi V. Caudal analgesia in pediatric patient: comparison between Bupivacaine and RoPivacaine. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2012; 30( 3).
16. Laha A, Ghosh S, Das H. comparison of caudal analgesia between vopicacaine and vopivacaine with clonidine in children: A randomized controlled trial Saudi. *J Anaesth* 2012, 6: 197-200.
17. Miller Rd. *Anesthesia*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 1719-62.

## The effect of caudal anesthesia with bupivacaine and its mixture with midazolam or ketamine on postoperative pain control in children

Shahriar Arbabi<sup>1</sup>, Moosa Shirmohammadi<sup>\*2</sup>, Alireza Ebrahim-Soltani<sup>1</sup>, Mohsen Ziaeeefard<sup>1</sup>,  
Sayedhamidreza Faiz<sup>3</sup>, Mehrdad Goudarzi<sup>1</sup>, Ehsanollah Najmi<sup>4</sup>

1- Assistant Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences

2- Anesthesiologist, Fellowship

3- Assistant Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Rasool-Akram Hospital

4- Anesthesiologist, Hamedan University of Medical Sciences

### Abstract

**Aim and Background:** This clinical trial was conducted to evaluate the effectiveness of adding midazolam or S-Ketmine to caudal bupivacaine in order to prolong the postoperative analgesia duration.

**Methods and Materials:** 60 children with ASA physical status I or II and scheduled for elective surgery below the umbilicus, were enrolled in this double blinded clinical trial. The patients were placed in three different groups. In the 1st group 1 ml/kg of 0.25% bupivacaine, in the 2nd group 1 ml/kg of 0.25% bupivacaine with 0.5 mg/kg ketamine, and in the 3rd group 1 ml/kg of 0.25% bupivacaine with 50 µg/kg midazolam were used.

**Findings:** There were no differences between the groups in demographic and haemodynamic state, duration of surgery and anaesthesia, time to extubation or sedation score. The mean duration of postoperative analgesia were 19 h, 14.5 h, and 8 h in the 3<sup>rd</sup>, 2<sup>nd</sup>, and the 1<sup>st</sup> groups, respectively. Although there were more episodes of nausea and vomiting emergence reaction in the 2<sup>nd</sup> group, the difference did not seem significant.

**Conclusions:** Addition of preservative-free S-Ketamine (0.5 mg/kg) or midazolam (50 µg/kg) to caudal bupivacaine provides significant prolongation of analgesia without producing significant negative side-effects.

**Keywords:** Caudal Analgesia, Bupivacaine, S-Ketamine, Midazolam

**Corresponding Author:** Moosa Shirmohammadi, Shahid-rajaee Heart center, Vali-asr Avenue, Tehran, Iran

Email: musasmf@gmail.com