

مقایسه میدازولام داخل بینی با دیازپام داخل مقعدی در درمان تشنج حاد اطفال

علی اکبر مومن^{۱*}، محمدرضا سلطانی نیا^{**}

چکیده

هدف: تشنج بعنوان شایعترین اختلال نورولوژیکی نیازمند درمان فوری است. کنترل سریع آن قبل از رسیدن بیمار به بیمارستان ضروری است و لذا بایستی با دارویی درمان شود که موثر و راه تجویز آن مناسب و بی خطر باشد. هدف ما از این مطالعه، مقایسه اثر بخشی، زمان کنترل تشنج و عوارض جانبی دیازپام داخل مقعدی با میدازولام داخل بینی در کنترل تشنجات حاد اطفال بود. **روش بررسی:** در یک مرکز آموزشی، ۱۱۵ بیمار ثبت نام شدند. در تشنجات مداوم بالای ۵ دقیقه بصورت تصادفی دیازپام داخل مقعدی یا میدازولام داخل بینی، از فرآورده تزریقی آنها بدلیل عدم دسترسی به فرآوردهای دیازپام داخل مقعدی و میدازولام داخل بینی در زمان انجام تحقیق، برایشان تجویز شد. در صورتی که تشنج پس از ۱۰ دقیقه متوقف نمی شد داروی دیگری با نظر دستیار اطفال انتخاب و تجویز می گردید. بمدت ۶۰ دقیقه فشار خون، تعداد نبض، تعداد تنفس، درجه حرارت و میزان اشباع اکسیژنی را کنترل کردیم. هدف و نتیجه اصلی از اینکار، مشاهده اثر بخشی، زمان توقف تشنج پس از تجویز دارو و ظهور احتمالی عوارض جانبی قلبی تنفسی بود.

یافته ها: دیازپام داخل مقعدی در ۵۶ حمله تشنجی و میدازولام داخل بینی در ۵۹ مورد استفاده شدند. دیازپام ۳۲ مورد (۵۷ درصد) از ۵۶ حمله تشنجی و میدازولام داخل بینی ۴۹ مورد (۸۳ درصد) از ۵۹ حمله تشنجی را متوقف نمود ($p < 0/001$). متوسط زمان کنترل تشنج، بطور مشخصی در گروه میدازولام کوتاهتر از گروه دیازپام بود $2/9$ دقیقه بانحراف معیار $1/89$ و با ضریب اطمینان ۹۵ درصد برابر با $3/4 - 2/3$ دقیقه در گروه میدازولام در مقایسه با $4/6$ دقیقه بانحراف معیار $2/34$ و با ضریب اطمینان ۹۵ درصد برابر با $5/5 - 3/8$ دقیقه در گروه دیازپام. از نظر بروز عوارض جانبی اختلاف واضحی بین دو گروه مشاهده نگردید. در گروه دیازپام یک مورد مرگ در شیرخوار ۴ ماهه مبتلا به مسمومیت با ترکیبات شبه تریاک و در گروه میدازولام یک مورد آپنه گذرا در کودک ۱۳ ساله مبتلا به فلج مغزی مشاهده گردید.

نتیجه گیری: در کنترل و درمان تشنجات حاد کودکان، میدازولام داخل بینی موثرتر و سریع تر از دیازپام داخل مقعدی است. تجویز از راه بینی از منظر اجتماعی مطلوب تر و پذیرفته تر می باشد و با ارائه دستورالعمل های مناسب به خانواده های کودکان شاید درمان ترجیحی جهت درمان تشنج های مکرری باشد که در خارج از بیمارستان بوقوع می پیوندد.

کلید واژه گان: میدازولام داخل بینی، دیازپام داخل مقعدی، تشنجات حاد، کودکان

مقدمه

مرحله حاد تشنج موجب فشار روحی شدید والدین و در صورت طولانی بودن، مرگ سلولی مغز را سبب خواهد شد (۱). بنابر این درمان سریع تشنج می تواند باعث کاهش مرگ و میر و عوارض آن شود (۲).

تشنج اختلال نورولوژیکی شایع در گروه سنی اطفال می باشد که با شیوع ۳-۵ درصد مشاهده و نشان دهنده اختلال زمینه ای در سیستم اعصاب مرکزی است که نیازمند طرحی جهت تشخیص علت و درمان مناسب است (۱).

*دانشیار گروه کودکان، فوق تخصص اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**دستیار تخصصی، گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسؤل

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۵/۲۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۱۰/۲۱ اعلام قبولی: ۱۳۸۵/۱۲/۱۵

در الکتروانسفالوگرافی (EEG^۲) می‌شود (۱۲ و ۱۱). با تجویز آن از راه بینی، با میانبر زدن عبور اول کبدی جذب سریع و مستقیم به داخل گردش خون سیستمیک خواهد داشت در عین حال که روشی غیر تهاجمی است (۸). هدف ما از این مطالعه، مقایسه اثر بخشی، سرعت اثر و عوارض جانبی بین تجویز داخل مقعدی دیازپام و از راه بینی میدازولام در کنترل تشنجات حاد اطفال بود، تا بتوان راه درمانی عملی، بی‌خطر و مناسبی ارائه نمود.

روش بررسی

مطالعه ما بمدت ۱۵ ماه از اوایل اسفند ۱۳۸۰ لغایت پایان اردیبهشت ۱۳۸۲ بطول انجامید. مکان مطالعه، حوادث اطفال بیمارستان گلستان شهر اهواز وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اهواز بود. در این مطالعه ۱۱۵ مورد تشنج حاد مربوط به ۹۷ طفل ۲ ماهه تا ۱۴ ساله مورد استفاده و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مواردی وارد مطالعه شدند که مدت تشنج آنها بیشتر از ۵ و کمتر از ۳۰ دقیقه بطول انجامیده بود. بیمارانی که قبل از ورود به بخش حوادث، جهت کنترل تشنج اخیرشان، دارو گرفته بودند، از مطالعه خارج نمودیم.

به محض ورود بیماران معاینه و از نظر نیاز به اقدامات احیاء (ABC^۳) بررسی شده، اکسیژن از راه بینی تجویز می‌شد و بدون در نظر گرفتن علت و نوع تشنج بصورت تصادفی از آمپول دیازپام تزریقی ۱۰ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر ساخت شرکت صنعتی کیمیدارو ایران به میزان ۰/۳ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل مقعدی یا آمپول میدازولام تزریقی ۵ میلی‌گرم در ۱ میلی‌لیتر ساخت کشور

از طرفی انتقال کودک از خارج به بیمارستان نیازمند صرف زمان است و در صورت تاخیر درمان، شانس پاسخ موفق به درمان تک دارویی کاهش می‌یابد (۳). لذا کنترل سریع تشنج توسط اطرافیان بیمار می‌تواند سودمند بوده و سبب مصرف داروی کمتری در بیمارستان گردد و مدت کل تشنج کوتاهتر شود (۳ و ۴).

اغلب موارد قبل از رسیدن بیمار به بیمارستان از دیازپام داخل مقعدی جهت درمان استفاده می‌شود، ولی معایبی دارد. اولاً حداکثر غلظت پلاسمائی دیازپام پس از تجویز رکتالی ۵ تا ۲۰ دقیقه بعد حاصل می‌گردد که این تاخیر ناشی از جذب آهسته و زیست دستیابی^۱ کم دیازپام داخل مقعدی است (۵). ثانیاً زیست دستیابی پائین باعث می‌شود پاسخ بالینی حاصله در افراد مختلف بطور قابل ملاحظه‌ای متفاوت باشد (۵). ثالثاً بسیاری از والدین، معلمان و اطرافیان بیمار از تجویز داخل مقعدی اکراه دارند بعلاوه تجویز آن توسط هر کس، در هر مکان و در برابر دیدگان عمومی مقدور نیست. رابعاً پس از اطلاع کودک از مسئله تجویز داخل مقعدی، موجب شرمندگی وی از اطرافیان شده و فشار روحی ناشی از وقوع مجدد چنین مسئله‌ای می‌تواند موجب بروز مشکلات روحی و روانی در کودک گردد. بنابراین یافتن روشی که سریع‌تر و مناسب‌تر تشنج را کنترل کند، مفید خواهد بود. میدازولام اولین بنزودیازپین محلول در آب است که نیمه عمر آن کمتر از دیازپام می‌باشد (۶). میدازولام قابل تجویز بصورت وریدی، عضلانی، داخل بینی و از راه مقعدی است (۶ و ۷ و ۸).

داروی ضد تشنجی کم‌عارضه و با اثر مناسبی است (۹ و ۱۰). پس از تجویز داخل بینی در عرض ۲ تا ۵ دقیقه قابل دستیابی به قشر مغز بوده و باعث افزایش فعالیت امواج بتا

2-Electroencephalography
3- Airway, Breathing, Circulation

1-Bioavailability

آلمان به مقدار ۰/۲ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن داخل بینی کودک تجویز می گردید. تصادفی نمودن بدین میدازولام استفاده می نمودیم. ديازپام با سرنگ ۲ میلی متری و میدازولام با سرنگ ۱ میلی متری (انسولین) تجویز و در هر یک از حفرات بینی نصف مقدار میدازولام ریخته می شد. همزمان با درمان داروئی راه وریدی برقرار و نمونه خون وریدی جهت انجام آزمایشات نظیر الکترولیتها (سدیم، کلسیم و...) و قند خون ارسال می گردید. علائم حیاتی بیمار شامل تعداد ضربان قلب، تعدادتنفس، درجه حرارت بدن و میزان فشارخون در دقایق صفر، ۲، ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه پس از تجویز دارو و سپس هر ربع ساعت تا ۶۰ دقیقه یادداشت می گردید. زمان ورود و توقف تشنج نیز ثبت می شد. از بیماران پالس اکسی متری مداوم بمدت ۶۰ دقیقه بعمل می آمد. بیماران از نظر وقوع عوارضی چون تاکیکاردی، برادیکاردی، کاهش فشار خون، برادیننه، ایست تنفسی، کاهش اشباع اکسیژن شریانی، تا یک ساعت در بخش حوادث و سپس بمدت ۲۴ ساعت در بخش اعصاب کودکان تحت نظر بوده و در صورت ملاحظه موارد فوق یادداشت و اقدام مناسب بعمل می آمد. اعمال فوق توسط دستیاران انجام می شد که قبلا توضیحات و آموزش های لازمه به آنان داده شده بود. اثر بخشی دارو را بصورت توقف تشنج در نظر گرفتیم. در صورت توقف تا ۱۰ دقیقه درمان موفق و در غیر اینصورت درمان شکست خورده تلقی می شد. معیار توقف تشنج را بصورت ایست حرکات تشنجی و پاسخ بیمار به تحریکات فرض نمودیم. عود مجدد تشنج در عرض ۶۰ دقیقه به صورت تشنج مکرر در نظر گرفته شد. درجه حرارت بدن بصورت داخل مقعدی در

صورت بود که روزهای فرد از ديازپام و روزهای زوج از ساعت صفر و ۳۰ دقیقه پس از درمان کنترل می شد. درجه داخل مقعدی بالای ۳۷/۹ درجه سانتی گراد، تب تلقی می گردید. تب تشنج را به مواردی اطلاق کردیم که تشنج همراه با تب در محدوده سنی ۶ ماه تا ۵ سال اتفاق افتاده و تشنج عارضه بیماری زمینه ای سیستم عصبی مرکزی نبوده و سابقه تشنج قبلی بدون تب نداشته باشد. برای نشان دادن ۵ درصد اختلاف بین دو گروه از نظر اثر بخشی دارو، ۸۳ حمله تشنجی با قدرت ۹۰ درصد مورد نیاز بود. برای تمامی آنالیزهای آماری از برنامه کامپیوتری SPSS استفاده گردید. نتایج برای داده های پیوسته بصورت میانگین، انحراف معیار استاندارد و حدود اطمینان ۹۵ درصد بیان گردید و برای داده های اسمی بصورت نسبی ارائه شد. برای مقایسه میانگین دو گروه مورد بررسی از آزمون نمونه مستقل t و برای مقایسه داده های اسمی (نسبت ها) از آزمون χ^2 استفاده نمودیم.

یافته ها

در شروع کار ۱۲۷ حمله تشنجی در ۱۰۹ بیمار وارد مطالعه گردید که از آن میان ۱۲ مورد در ۱۲ بیمار حذف شدند (۹ مورد از مجموع ۱۲۷ حمله تشنجی کمتر از پنج دقیقه و ۳ حمله بمدت بیشتر از سی دقیقه طول کشیدند). بنابراین مطالعه با ۱۱۵ مورد تشنج در ۹۷ بیمار انجام گردید. بین دو گروه، از نظر سن، جنس، تب دار بودن یا نبودن، نوع تشنج و علت آن، تفاوت آماری موجود نبود (جدول ۱ و ۲).

1-Independent Sample t test

جدول ۱: مشخصات گروه‌های مورد مطالعه (ارقام در مورد سن و جنس بر اساس تعداد بیمار و در سایر موارد بر اساس تعداد دفعات تشنج است)

مشخصات بیماران	گروه دیازپام تعداد حملات تشنجی: ۵۶	گروه میدازولام تعداد حملات تشنجی: ۵۹
۲۴-۲ ماهه	۲۶ نفر	۲۲ نفر
۲-۷ سال	۱۳ نفر	۱۵ نفر
۷-۱۴ سال	۹ نفر	۱۲ نفر
جنسیت:		
مذکر	۳۱ نفر	۲۹ نفر
مونث	۱۷ نفر	۲۰ نفر
تشنج تب	۱۶	۱۷
تشنجات بدون تب	۳۳	۳۳
تشنجات با تب	۲۳	۲۶
انواع تشنج:		
تونیک کلونیک جنرالیزه	۴۲	۴۹
تونیک	۲	۱
میوکلونیک	۱	۲
پارشیال کمپلکس با جنرالیزه ثانویه	۱۱	۷

جدول ۲: علل تشنج و فر اوانی آن در هر گروه به تفکیک

تشخیص	گروه دیازپام (۵۶ حمله تشنجی)	گروه میدازولام (۵۹ حمله تشنجی)
صرع:	۲۹	۳۴
سمیتوماتیک	۲۱	۲۸
ایدیوپاتیک	۸	۶
تشنج تب	۱۶	۱۷
اولین حمله تشنجی	۵	۲
آنسفالیت	۲	۲
خونریزی داخل جمجمه	-	۲

۱	۱	تومور مغزی
-	۱	مسمومیت داروئی
۱	۲	سکته مغزی با مشاء عروقی

Archive of SID

Archive of SID

همچنین بیمارانی که در گروه تب تشنج قرار داشتند، بلحاظ مشخصات بالینی بطور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند
جدول ۳: مشخصات افراد گروه تشنج تب

مشخصات بیماران	گروه دیازپام: نفر ۱۶	۱۷ گروه میدازولام: نفر
محدوده سنی (ماه)	۶-۶۰	۶-۶۰
میانگین (ماه)	۲۲/۵	۲۲/۵
مونث	۶	۵
مذکر	۱۰	۱۲
اولین حمله تشنج تب	۱۵	۱۴
تشنج تب تکرارشونده	۱	۳
علل تشنج تب:		
- عفونت دستگاه تنفسی فوقانی	۶	۹
- اوتیت میانی حاد	۳	۳
- برونکوپنومونی	۲	۱
- اسهال خونی	۲	۳
- عفونت ادراری	۱	-
سایر علل	۲	۱

تشنجی (۸۳درصد) در عرض ۱۰ دقیقه متوقف شدند. اثر بخشی دارو و درصد آن در گروه تب تشنج نسبت به سایر انواع تشنجات، ۵۶/۳درصد در گروه دیازپام و ۸۲/۳درصد در گروه میدازولام حاصل شد (جدول ۴).

پس از تجویز دارو در گروه دیازپام داخل مقعدی ملاحظه شد که تشنج در ۳۲ مورد از ۵۶ موارد حملات تشنجی (۵۷درصد) در عرض ۱۰دقیقه متوقف گردید و در گروه میدازولام داخل بینی تشنج در ۴۹ مورد از ۵۹ حمله

جدول ۴: مقایسه پاسخ درمانی (صورت کسر تعداد موارد پاسخ به درمان و مخرج کسر تعداد حملات دریافت کننده داروی مربوطه و اعداد

تشنجات	گروه دیازپام (تعداد ۵۶)	گروه میدازولام (تعداد ۵۹)
کل حملات تشنجی: ۱۱۵	۳۲/۵۶ (۵۷درصد)	۴۹/۵۹ (۸۳درصد)

داخل پرائتزد در صد پاسخ می دهد)	۱۴/۱۷ (۸۲/۳ درصد)	۹/۱۶ (۵۶/۳ درصد)	- تشنج تب : ۳۳	به درمان را نشان - سایر تشنجات: ۸۲
	۳۵/۴۲ (۸۳/۳ درصد)	۲۳/۴۰ (۵۷/۵ درصد)	- سایر تشنجات: ۸۲	

Archive of SID

Archive of SID

۱/۸۹ می‌باشد با محاسبه درجه آزادی (df) و با استفاده از t test، ضریب اطمینان ۹۵ درصد جهت دیازپام ۵/۵ - ۳/۸ دقیقه و جهت میدازولام ۳/۴ - ۲/۳ دقیقه با $P < 0.001$ بدست آمد که از ارزش آماری قابل قبولی برخوردار می‌باشد.

زمان توقف تشنج به دقیقه در هر گروه در جدول ۵ آورده شده است. آنالیز دو گروه مشخص نمود که میانگین زمانی پاسخ به دیازپام حدود ۴/۷ دقیقه با انحراف معیار ۲/۳۵ و میانگین زمانی پاسخ به میدازولام ۲/۹ دقیقه با انحراف معیار

جدول ۵: مقایسه فراوانی نسبی پاسخ دهی به درمان در فواصل زمانی ذکر شده (اعداد داخل پرانتز، درصد پاسخ به درمان را نشان

می‌دهد

زمان پاسخ درمانی (دقیقه)	گروه دیازپام (درصد پاسخ دهی)	گروه میدازولام (درصد پاسخ دهی)
۰-۱	۲/۵۶ (۳/۵ درصد)	۷/۵۹ (۱۲ درصد)
۱-۲	۲/۵۶ (۳/۵ درصد)	۹/۵۹ (۱۵/۵ درصد)
۲-۳	۳/۵۶ (۵ درصد)	۱۶/۵۹ (۲۷ درصد)
۳-۴	۵/۵۶ (۹ درصد)	۶/۵۹ (۱۰ درصد)
۴-۵	۸/۵۶ (۱۴ درصد)	۳/۵۹ (۵ درصد)
۵-۶	۴/۵۶ (۷ درصد)	۳/۵۹ (۵ درصد)
۶-۷	۲/۵۶ (۳/۵ درصد)	۳/۵۹ (۵ درصد)
۷-۸	۳/۵۶ (۵ درصد)	۲/۵۹ (۳/۵ درصد)
۸-۹	۱/۵۶ (۲ درصد)	۰/۵۹ (۰ درصد)
۹-۱۰	۲/۵۶ (۳/۵ درصد)	۰/۵۹ (۰ درصد)
بیشتر از ۱۰	۲۴/۵۶ (۴۳ درصد)	۱۰/۵۹ (۱۷ درصد)

گذرا و یک مورد برادیننه + آپنه داشتیم. مورد اخیر کودک ۱۳ ساله مبتلا به فلج مغزی بود که بعلت ابتلا به پنومونی در منزل از ۴ روز قبل تحت درمان با اریترومايسين خوراکی قرار داشت. نامبرده دچار FTT^۱ با وزن ۱۲ کیلوگرم و تغییر شکل قفسه سینه و اندامها نیز بود که سابقه تشنجات مکرر را بدون دریافت داروی خاصی داشته است. پس از دریافت میدازولام داخل بینی دچار ایست تنفسی گردید که پس از لوله گذاری و اقدامات لازمه، تنفس وی به حالت طبیعی بازگشت. با توجه به عوارض ملاحظه شده، اختلاف آماری بین دو گروه وجود ندارد.

عوارض حاصله در گروه دیازپام در طول ۲۴ ساعت شامل ۳ مورد به قرار زیر بودند:

(۱) افزایش ضربان قلب (تاکیکاردی) (۲) تاکیکاردی + کاهش فشار خون و (۳) کاهش تعداد تنفس (برادیننه) و ایست تنفسی. دومورد اول گذرا بوده و بدون نیاز به درمان دارویی رفع شد. مورد سوم شیرخواری ۴ ماهه بود که بدون بیماری زمینه‌ای قبلی، بعلت ابتلا به اسهال در منزل تحت درمان با داروهای محلی شبه تریاک به مقادیر فراوان قرار گرفته بود. نامبرده پس از دریافت دیازپام داخل مقعدی، دچار ایست تنفسی شد که با وجود اقدامات لازمه متأسفانه فوت کرد. در گروه میدازولام داخل بینی یک مورد برادیننه

بی‌خطر است (۲۳). Fisgin و همکارانش اثر میدازولام داخل بینی را در تشنج حاد اطفال نشان دادند (۱۰). Onurkutlu و همکارانش اثر میدازولام داخل بینی را روی تشنج طولانی با ثبات رسانیدند (۲۴). منتهی هر دو مقاله به موارد محدودی اشاره نموده و مقایسه ای نبوده اند. Lahat و همکارانش اثر میدازولام داخل بینی را با دیازپام و ریدی در کنترل موارد تب و تشنج مقایسه نمودند (۲۵). در نهایت به این نتیجه رسیدند که هر چند دیازپام و ریدی سریع تر از میدازولام داخل بینی اثر می‌کند ولی مدت زمانی که صرف برقراری راه و ریدی می‌شود نهایتاً باعث می‌شود که زمان توقف تشنج در گروه دریافت کننده میدازولام داخل بینی کمتر از دیازپام و ریدی باشد و لذا مصرف از راه بینی را حتی در موارد اورژانس ارجح دانستند (۲۵). این مطالعه صرفاً محدود به موارد تب و تشنج بود و با دیازپام داخل مقعدی مقایسه نشده بود.

در مطالعه دیگری Scott و همکارانش میدازولام داخل دهانی را با دیازپام مقعدی در کنترل تشنج اطفال مقایسه کرده و اذعان داشتند که میدازولام داخل دهانی حداقل به اندازه دیازپام مقعدی موثر و از لحاظ اجتماعی پذیرفته تر می‌باشد (۲۶). در این مطالعه مدت متوسط زمان توقف تشنج را در هر دو گروه حدود ۵-۴ دقیقه بیان نمودند. بنظر می‌رسد اثر تاخیری میدازولام داخل دهانی ناشی از جذب تاخیری آن از فضای وسیع حفره دهانی و کم بودن عروق دهان باشد (در مقایسه با فضای کوچک و عروق غنی حفره بینی).

در مطالعه ما مشخص شد که اثر بخشی میدازولام تجویزی از راه بینی در کنترل تمام انواع تشنج‌ها، بیشتر از دیازپام مقعدی است (۸۳ درصد در برابر ۵۷ درصد) و در ضمن تشنج سریعتر باعث توقف مشاهده شد که میدازولام می‌گردد (۲/۹ دقیقه در برابر ۴/۷ دقیقه). از طرفی بنظر می‌رسد استفاده از راه بینی بلحاظ اجتماعی مقبول تر باشد.

1-Cerebral Palsy 2-Failure To Thrive

تشنجات مکرر (عود) در گروه دیازپام دو مورد و در گروه میدازولام سه مورد تعیین شد. هر پنج مورد، موارد شناخته شده صرع علامت دار مقاوم به درمان بودند.

بحث

اثر فارماکولوژیکی میدازولام شبیه سایر بنزودیازپین‌ها بوده و عبارتند از: خواب آور، آرامبخش، ضد تشنج، شل کننده عضلانی، از بین برنده استرس و ایجاد فراموشی (۱۳ و ۱۴). تفاوت میدازولام با سایر داروهای هم رده اش عبارتست از شروع اثر سریع تر و مدت فعالیت کوتاهتر (۱۴ و ۱۵). میدازولام به دسته جدیدتری از بنزودیازپین‌ها بنام ایمیدازوبنزودیازپین تعلق دارد (۱۵). در PH اسیدی کمتر از ۴، حلقه بنزپین دارو باز شده و باعث افزایش حلالیت آن در آب می‌شود (۱۶). حلالیت مناسب دارو در آب باعث می‌شود که در بسته بندی دارو نیاز به حلال‌هایی چون پروپیلن گلیکول نبوده و لذا التهاب رگ و احتمال بروز اختلال در ضربان قلبی کاهش می‌یابد. در PH فیزیولوژیک نیز حلقه بنزپین محکم بسته شده و باعث می‌گردد که لیپوفیلیته دارو شدیداً افزایش یافته و سرعت از مخاط بینی و سد خونی مغزی^۱ عبور کرده و اثر خود را ظاهر سازد (۱۶ و ۱۷). از طرفی نشان داده شده که میدازولام تقریباً برابر دیازپام تمایل اتصال به گیرنده بنزودیازپینی در سیستم عصبی مرکزی را دارد (۱۹ و ۲۰). بنابراین علاوه بر سرعت، قدرت اثرش نیز بیشتر از دیازپام خواهد بود. تجویز از راه مخاطی میدازولام باعث افزایش سریع غلظت آن در پلاسما و مایع مغزی نخاعی (CSF)^۲ می‌شود (۲۱ و ۲۲).

Yoshikawa و همکاران نشان دادند که میدازولام بعنوان داروی خط اول در تشنج استاتوس اطفال دارویی موثر و

گردیده و نتیجتاً باعث ازدیاد غلظت سرمی آن می‌شود. پس ایست تنفسی بیمار فوق را می‌توان ناشی از اثر توام چندین فاکتور خطر دانست.

موارد تشنج مکرر (عود) نیز در دو گروه، تفاوت معنی‌داری با هم نداشت که می‌توان در این مورد اثر هر دو دارو را برابر دانست. Bhattacharyya و همکارانش در مطالعه مشابهی که در یکصد وهشتاد وهشت حمله تشنجی نزد چهل و شش کودک انجام دادند نیز دریافتند که تجویز میدازولام از راه بینی در درمان تشنجات حاد کودکان بر راه دیازپام داخل مقعدی ارجحیت دارد (۲۷). در پایان می‌توان اذعان داشت با توجه به نتایج مطالعه حاضر، میدازولام از راه بینی می‌تواند جایگزین دیازپام داخل مقعدی گردد و در صورتیکه طرز صحیح استفاده از آن به خانواده‌ها آموزش داده شود می‌توان نتایج مناسب‌تری را کسب نمود. البته مطالعات وسیعتر با تعداد بیشتری از اطفال و انواع تشنجات مورد نیاز است. بنابراین این شاید بتوان میدازولام داخل بینی را جایگزین دیازپام داخل مقعدی در کنترل تشنجات حاد عود کننده اطفال در خارج از بیمارستان نظیر منزل و سایر اماکن نمود. بخصوص اگر فرآورده‌های میدازولام بصورت اسپری یا قطره بینی در اختیار باشد، استفاده آسانتر و اثر بخشی بیشتر دارو قابل انتظار خواهد بود. البته ما در این مطالعه از فرآورده آمپول‌های تزریقی دیازپام و میدازولام موجود در بازار داروئی کشور و بیمارستان گلستان اهواز بعلت عدم دسترسی به فرآورده‌های داخل مقعدی دیازپام و بوکال یا داخل بینی میدازولام در زمان انجام تحقیق استفاده نمودیم.

باید خاطر نشان کرد که تشنج بطور شایع در خارج 1-Blood Brain Barrier
2-Cerebrad Spinal Fluid
بیمارستان و محل‌های عمومی رخ می‌دهد و همراهان حتی اطرافیان نزدیک بیمار تمایلی ندارند که در برابر دیدگان همه از راه دیازپام داخل مقعدی استفاده نمایند. حتی در صورت استفاده، این امر می‌تواند موجب خجالت و فشار روحی در نزد کودک شود.

در بررسی عوارض نیز یک مورد عارضه ایست تنفسی در هر گروه ملاحظه گردید. علت ایست تنفسی در گروه دیازپام، بنظر می‌رسد ناشی از اثر سینرژیک دارو با ماده مخدر باشد. هر چند اثر ایست تنفسی از عوارض دیازپام است ولی با توجه به مطالعات انجام شده قبلی، بیشتر با تزریق سریع داخل وریدی این عارضه حادث می‌گردد و عارضه شایع تجویزراه داخل مقعدی دیازپام نیست. اما ایست تنفسی ناشی از میدازولام در نوجوان ۱۳ ساله، بایستی توجه نمود که بیمار مزبور چند فاکتور خطر را یکجا داشته است:

۱) دفورمیتی قفسه سینه ناشی از بیماری زمینه ای فلج مغزی که تنفس طبیعی را دچار مشکل می‌سازد.

۲) FTT و ضعف شدید عضلات

۳) ابتلا به پنومونی که خود موجب کاهش بیشتر ظرفیت‌های ریوی شده است.

۴) دریافت اریترومایسین از چهار روز قبل از مراجعه.

اریترومایسین همانند سایر آنتی بیوتیک‌های ماکرولیدی با مهار سیستم اکسیداتیو P450 در کبد سبب افزایش زیست دستیابی میدازولام که متابولیسمش با همین سیستم است

منابع

- 1- Haslam R. The nervous system. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson. Text book of pediatrics. Philadelphia: WB 2000.Saunders; PP.1813-27.
- 2- Shorvon S.Tonic clonic statursepilepticus. Nearol Neurosurgery Psychiatry 1993; 56: 125-34.

- 3- Alldrede BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 213-16.
- 4- Lombroso CT. Intermittent home treatment of status and clusters of seizures. *Epilepsia* 1989; 30 (supp12): 811-4.
- 5- Peter R, Campfields. Epilepsy. In: Swaiman K, Ashwal S. *Pediatric Neurology*. Missouri: Mosby; 1999 PP. 705.
- 6- Hartgravers P, Primoseh R. An evaluation of oral & nasal midazolam for pediatric dental sedation. *ASDC J Dent child* 1994; 61: 175-81.
- 7- Lahat E, Aladjem M, Eshel G, et al. Midazolam in treatment of epileptic seizures. *Pediatric Neurology* 1992; 8: 215-6.
- 8- Regan O, Brown M, Clurke M. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute children seizures. *Der Med Child neural* 1996; 38: 1037-45.
- 9- Hartgraves PM, Primosch RE. An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. *ASDC J Dent Child* 1994; 3: 75-81.
- 10- Fisgin T, Gurer Y, Senbil N, et al. Nasal midazolam effects on childhood acute seizures. *J Child Neural* 2000; 15: 833 – 835.
- 11- Meberg A, Langslet A, Bredesen JE, et al. Plasma concentration of diazepam and N – desmethyl diazepam in children after a single rectal or intramuscular dose of diazepam. *Eur J Clin pharmacol* 1978; 14: 273-6.
- 12- Niall CT, Leigh J, Rosen DR, et al. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 1998; 69: 972- 75.
- 13- Kupietzky A, Houpt MI. Midazolam: are views of its use for conscious sedation in children. *Pediatr Dent* 1993; 15: 237-41.
- 14- Reves JG, Fragen RJ, ViniR, Greenblatt DJ. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985; 62: 310 -24.
- 15- Greenblatt DJ, Abernethy DR. Midazolam pharmacology and pharmacokinetics. *Anesth Rev* 1985; 12: 17-20.
- 16- Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-43.
- 17- Kanto J, Allonen H. Pharmacokinetics and the sedative effect of midazolam. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21: 460 - 63.
- 18- Nordt SP, Clark RF. Pharmacology in Emergency medicine. *The Journal of Emergency Medicine* 1997; 15: 357-65.
- 19- Siegler RS. The administration of rectal diazepam for management of seizures. *J Emerg Med* 1990; 8: 155-9.
- 20- Lacon A, Reddy VG. Nasal midazolam and ketamine for pediatric Sedation during computerized tomography. *Acta Anesthesiol Scand* 1994; 38: 259 – 61.
- 21- Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 37-47.
- 22- Lacoste L, et al. Intranasal midazolam in piglets: Pharmacokinetics and harmakodynamics with bioavailability determination. *Lab Anim* 2000; 34:29-35.
- 23- Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y, Midazolam as a first – line agent for status epilepticus in children. *Brain & Development* 2000; 239 - 42.
- 24- Kutlu N, Yakinci C, Dogral M, Durmaz Y. Intranasal midazolam for prolonged convulsive seizures. *Brain and Development* 2000; 22: 359 – 61.
- 25- Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: Prospective randomized study. *BMJ* 2000; 321: 83 -6.
- 26- Scott R , Besag F , Neville B. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence : a randomized trial . *The Lancet* 1999; 353: 623-6.
- 27- Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34:335-55.

Archive of SID