

## تأثیر تیوپنتال سدیم و میدازولام بر کیفیت بیهوشی:

## بیداری حین عمل جراحی و یادآوری بعدی حوادث حین بیهوشی در بیهوشی نروپتیک\*

دکتر پروین ساجدی<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا ابن‌احمدی

## چکیده مقاله

**مقدمه.** بیداری زیر بیهوشی (awariness) و یادآوری بعدی حوادث حین بیهوشی (recall) از عوارض بیهوشی عمومی و خصوصاً نروپتیک کلاسیک می‌باشد. با توجه به استفاده زیاد از این نوع بیهوشی در مراکز درمانی کشور ما اهمیت موضوع بیشتر جلوه‌گر می‌شود. با استفاده از دو خاصیت فراموشی دهنده و خواب‌آوری بنزودیازپین‌ها و خصوصاً میدازولام، مطالعه حاضر به منظور بررسی چگونگی رفع احتمالی این عارضه در بیهوشی نروپتیک پایه‌ریزی شد.

**روشها.** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و روش نمونه‌گیری به شیوه آسان بود. بیماران مورد مطالعه شامل بیماران کلاس یک بیهوشی (ASA I) و کاندید عمل جراحی کوتاه مدت شکم و اندامها بودند که در چهار گروه سی نفری مورد مطالعه قرار گرفتند. کلیه مراحل آماده‌سازی و القای بیهوشی در چهار گروه بطور یکسان به روش نروپتیک انجام شد. اضافه بر آن گروه اول Bolous Thiopental (BT) تیوپنتال سدیم ۳mg/kg وریدی به صورت یکجا موقع القای بیهوشی و گروه دوم (IT) Infusion Thiopental علاوه بر مقدار فوق، ۱۰۰µg/kg/min تیوپنتال سدیم به صورت انفوزیون وریدی تا خاتمه عمل دریافت می‌کردند. گروه سوم Bolous Midazolam (BM) به مقدار ۰/۱mg/kg میدازولام به صورت وریدی موقع القای بیهوشی به صورت یکجا و گروه چهارم Infusion Midazolam (IM) علاوه بر مقدار فوق، ۱mg/kg/h انفوزیون میدازولام تا خاتمه عمل دریافت می‌کردند. علائم بیداری زیر عمل، یادآوری حوادث حین عمل و ۲۴ ساعت بعد، طول مدت زمان ریکاوری و علائم همودینامیک در چهار گروه با هم مقایسه شد.

**نتایج.** از بین عوامل مربوط به بیداری حین عمل دو عامل اشک‌ریزش و تاکی‌کاردی در گروه IM کمتر از بقیه گروهها بود ( $P < 0/05$ ). بررسی عوامل مربوط به recall نشان داد که درصد آن در گروه IM کمتر از بقیه گروهها بوده است ( $P < 0/05$ ). مدت زمان ریکاوری در گروه IT از بقیه گروهها طولانی‌تر بود ( $P < 0/05$ ).

**بحث.** انفوزیون میدازولام از سایر روشهای مورد مطالعه در حذف awariness و recall مؤثرتر بوده، عوارض همودینامیک بیشتری نداشته و ریکاوری را طولانی نمی‌کند. لذا می‌توان استفاده از آن را برای بهبود کیفیت بیهوشی نروپتیک توصیه نمود.

● واژه‌های کلیدی. میدازولام، تیوپنتال سدیم، بیهوشی نروپتیک، عوارض بیهوشی.

## مقدمه

مشکل بیداری زیر بیهوشی و یادآوری بعدی حوادث بیهوشی یکی از عوارض بیهوشی عمومی و به ویژه بیهوشی متعادل شده (Neurolept Balance Anesthesia) می‌باشد. در این نوع بیهوشی احتمال سبک بودن (light) عمق بیهوشی زیاد است که می‌تواند موجب ایجاد آثار سوء بر روان بیمار در دوران بعدی زندگی گردد. اگر بیهوشی بیمار عمیق نباشد ممکن است در زیر عمل درد را حس کند، صداها را بشنود و از طرفی قادر به حرکت دادن بدن خود و بیان درد نباشد. علائم این تحریک به شکل افزایش ضربان قلب و فشار خون، تعریق، قرمز شدن صورت و میدریاز روی خواهد داد. از سوی دیگر ممکن است در آینده یادآوری حوادث حین عمل به صورت خودبخودی یا با اشاره و هیپنوتیزم بیمار را دچار وحشت کند. لذا متخصص بیهوشی از نظر اخلاقی متعهد است بهترین روشها و داروها را برای از بین بردن بیداری زیر بیهوشی (awariness) و یادآوری بعدی حوادث (recall) جستجو و بکار گیرد (۱). اطلاعات موجود در مورد عوامل مؤثر بر awariness و recall محدود است، زیرا اولاً شیوع آن کم است (۲ تا ۲۰ درصد)، دوم آنکه به دلیل مسایل حقوقی در این نوع پژوهشها، نباید بیمار را در معرض recall قرار داد و سوم آنکه مقیاس بررسی، ذهنی (subjective) است. بنابراین در حال حاضر روشی مطمئن برای تشخیص آگاهی حین بیهوشی در دسترس نیست (۲). مطالعات متعددی خاصیت فراموشی دهنده بنزودیازپین‌ها و خصوصاً لورازپام و میدازولام را در موارد مختلفی نشان داده‌اند (۲-۱۳). داروهایی مثل اسکوپولامین، لورازپام، پروپوفول و میدازولام اثر اختصاصی روی سرکوب recall دارند (۲-۱۳). با این وجود ما هنوز نمی‌دانیم که آیا استفاده رایج از آنها تضمین کننده حذف recall هست یا نه (۲). از آنجایی که روش

\* این طرح با شماره ۷۹۰۲۸ در دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱ - گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

در گروه انفوزیون تیوپنتال (IT)، موقع القای بیهوشی ۳mg/kg تیوپنتال تزریق می‌شد و سپس انفوزیون تیوپنتال به میزان ۱۰۰µg/kg/min به صورت وریدی ادامه می‌یافت.

ده دقیقه قبل از خاتمه عمل، کلیه انفوزیونها قطع گردیده و پس از اتمام پانسمان گاز N<sub>2</sub>O نیز قطع می‌شد. در بیماران هر چهار گروه نشانه‌های بیداری زیر بیهوشی شامل میدریاز، میوز سریع در پاسخ به نور، اشک ریزش، حرکات هدفدار عضلات صورت و اندامها، تعریق تاکیکاردی، افزایش فشار خون در پاسخ به تحریک دردناک (برش پوستی) هر ده دقیقه یکبار کنترل و ثبت می‌شد.

افزایش ضربان قلب بیش از ۱۰ درصد و فشار خون سیستول بیش از ۳۰ درصد (نسبت به مقادیر ثبت شده ویزیت قبل از عمل) در پاسخ به تحریک دردناک نشانه‌ای از awarness قلمداد می‌شد. برای بررسی یادآوری حوادث حین بیهوشی (recall) ۲۴ ساعت پس از بیهوشی بیمار ویزیت شده و طی پرسشنامه‌ای از این نظر بررسی می‌گردید.

مدت زمان ریکاوری در چهار گروه نیز ثبت گردیده و مورد مقایسه قرار گرفت. زمان ریکاوری، فاصله زمانی از قطع N<sub>2</sub>O تا موقعی که بیمار بتواند در پاسخ به تحریک شفاهی چشمهای خود را باز کند، در نظر گرفته شد. پس از جمع‌آوری داده‌ها آنالیز آماری با استفاده از آزمونهای  $\chi^2$  و آنالیز واریانس انجام شد. سطح معنی‌دار آزمون آماری ۰/۰۵ فرض شد.

## نتایج

در مقایسه چهار گروه مورد مطالعه از نظر توزیع جنسی و سنی اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

مقایسه فراوانی نسبی بروز هفت عاملی که دلالت بر بیداری (awarness) دارد، نشان داد که تنها در مورد دو عامل اشک‌ریزش و تاکی‌کاردی بین گروهها اختلاف وجود دارد ( $P < 0/05$ ) (جدول ۱). فراوانی نسبی یادآوری حوادث طی عمل (recall) در گروه IM کمتر از بقیه گروهها است ( $P < 0/05$ ) (جدول ۲).

بیهوشی نروپلیتیک کلاسیک بیشترین احتمال بیداری حین عمل را در بین انواع بیهوشی دارد (۲)، پژوهش حاضر اقدام به مقایسه تأثیر دو داروی میدازولام و تیوپنتال بر روی متغیرهای مربوط به awarness و recall و نیز عوارض قلبی عروقی و مدت زمان ریکاوری آنها پرداخته تا از بین آنها دارویی را که هم تأثیر بهتری در حذف awarness و recall داشته و هم عوارض کمتری داشته باشد انتخاب و معرفی نماید.

## روشها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود. بیماران به صورت تصادفی در چهار گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری به صورت آسان بوده و حجم نمونه در هر گروه سی نفر تعیین شد. جمعیت مورد مطالعه، بیماران کلاس یک بیهوشی (ASA1) بوده که در دامنه سنی ۲۰ تا ۵۰ سال قرار داشته و عمل جراحی الکتیو کوتاه مدت شکم و اندامها داشتند. حداکثر مدت عمل دو ساعت بود. در همه بیماران ویزیت قبل از عمل انجام می‌شد و در آن فشار خون و ضربان قلب بیماران ثبت می‌شد که از آن به عنوان فشار خون و نبض مینا برای هر بیمار استفاده می‌گردید. روش مایع درمانی قبل و در طی عمل در تمام بیماران یکسان انجام می‌شد. القای بیهوشی در هر چهار گروه به صورت نروپلیتیک بوده و با تجویز تالامونال به مقدار ۱۰kg/۱ml، ۱۲mg/kg/۰/۱۲ به صورت وریدی صورت گرفته و ادامه بیهوشی با انفوزیون فنتانیل ۰/۰۱µg/kg/min N<sub>2</sub>O، به مقدار ۰/۰۶ درصد و اکسیژن به میزان ۴۰ درصد در همه گروهها انجام شد. علاوه بر داروهای فوق تفاوت چهار گروه به صورت ذیل بود.

در گروه بولوس میدازولام (BM) موقع القای بیهوشی ۱mg/kg/۰/۱ میدازولام به صورت وریدی یکجا تزریق می‌شد.  
در گروه بولوس تیوپنتال (BT) موقع القای بیهوشی ۳mg/kg تیوپنتال به صورت وریدی یکجا تزریق می‌شد.  
در گروه انفوزیون میدازولام (IM) موقع القای بیهوشی ۱mg/kg/۰/۱ میدازولام به صورت وریدی یکجا تزریق می‌شد و سپس انفوزیون میدازولام به میزان ۰/۱mg/kg/h تا پایان عمل ادامه می‌یافت.

جدول ۱. توزیع فراوانی متغیرهای مربوط به بیداری زیر بیهوشی در گروههای مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه		علائم	
انفوزیون میدازولام	انفوزیون تیوپنتال	بولوس میدازولام	بولوس تیوپنتال
۲۳ (۷)	۱۷ (۵)	۲۳ (۷)	۲۰ (۶)
۱۷ (۵)	۱۷ (۵)	۲۰ (۶)	۲۷ (۸)
۱۳ (۴)	۲۳ (۷)	۱۷ (۵)	۲۷ (۸)
۱۰ (۳)	۷ (۲)	۲۳ (۷)	۱۰ (۳)
۱۳ (۴)	۱۳ (۴)	۲۰ (۶)	۲۳ (۷)
۱۳ (۴)	۱۳ (۴)	۲۰ (۶)	۲۰ (۶)
۳/۳ (۱)	۱۳ (۴)	۲۰ (۶)	۵۷ (۱۷)

\* اختلاف بین گروههای مورد مطالعه معنی‌دار است ( $P < 0/05$ ).

جدول ۲. توزیع فراوانی متغیرهای مربوط به یادآوری در گروههای مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه			
انفوزیون میدازولام	انفوزیون تیوپنتال	بولوس میدازولام	بولوس تیوپنتال
شندیدن صداهای حین عمل*	٪۴۳ (۱۲)	٪۲۰ (۶)	٪۱۷ (۵)
حس کردن کشش احشاء	٪۲۳ (۷)	٪۱۳ (۴)	٪۱۷ (۵)
حس کردن درد*	٪۴۰ (۱۲)	٪۱۷ (۵)	٪۱۳ (۴)

\* اختلاف بین گروههای مورد مطالعه معنی‌دار است ( $P < 0/05$ )

عنوان پیش داروی بیهوشی نشان داده‌اند (۱-۱۳).

محققین خاصیت فراموشی دهنده پس‌گرای میدازولام و لورازپام را در فعالیت‌های بالینی غیر بیهوشی نیز بررسی کرده‌اند (۳، ۵، ۸-۱۰، ۱۳). پژوهش حاضر از این خاصیت میدازولام برای افزایش عمق بیهوشی و حذف *awarness* و *recall* به دو صورت تک دوز یکجا و انفوزیون استفاده کرده و آن را با روش نورولپتیک کلاسیک و نیز انفوزیون تیوپنتال مورد مقایسه قرار داده است. نتایج پژوهش فوق نشان می‌دهد که میدازولام بیش از تیوپنتال توانسته است بعضی از نشانه‌های بیداری حین عمل (اشک ریزش، تکیکاردی، افزایش فشار خون) را سرکوب نماید. همچنین مشخص گردید که انفوزیون میدازولام مؤثرتر از تک دوز بولوس آن است. اگرچه تیوپنتال هم تا حدودی به عمیق نمودن بیهوشی کمک کرده است ولی ریکاوری با آن به صورت چشمگیری طولانی‌تر از بقیه گروهها بوده است. از سوی دیگر بی‌ثباتی قلبی عروقی در هیچ کدام از گروههای مورد مطالعه مشاهده نشد. بنابراین در مجموع می‌توان گفت که به منظور حفظ عمق بیهوشی نورولپتیک، انفوزیون میدازولام بهتر از تیوپنتال است و لذا استفاده از این دارو را می‌توان برای حذف عوارض بیهوشی نورولپتیک توصیه نمود.

مقایسه میانگین تغییرات فشار خون و میانگین تغییرات ضربان قلب در چهار گروه معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). میانگین مدت زمان ریکاوری بر حسب دقیقه در گروههای *BT*، *BM*، *IT* و *IM* به ترتیب  $8 \pm 4$ ،  $11 \pm 9$ ،  $15 \pm 6$  و  $15 \pm 6$  دقیقه بود. این مدت در گروه *IT* از بقیه گروهها طولانی‌تر می‌باشد ( $P < 0/05$ ).

## بحث

همانگونه که در مقدمه گفته شد متخصص بیهوشی از نظر اخلاقی متعهد است درد، *awarness* و *recall* را در بیماران برطرف نماید. لذا تا آنجا که منع طبی نداشته باشد باید عمق بیهوشی را افزایش داد (۱). عمق کم بیهوشی از عوارض بیهوشی نورولپتیک می‌باشد (۲) و از آنجایی که این نوع بیهوشی در حال حاضر در کشور ما زیاد مورد استفاده قرار می‌گیرد و از سویی در بررسی کتب و مقالات، مطالعه‌ای در مورد از بین بردن نقیصه فوق یافت نگردید؛ ضرورت یافتن راهی که بتوان در این نوع بیهوشی خطر *awarness* و *recall* را به حداقل رسانید احساس شد. در پژوهشهای قبلی، محققین قدرت فراموشی دهنده بنزودیازپین‌ها را در موارد مختلفی مثل همزمانی آن با بیهوشی‌های ناحیه‌ای، کولونوسکپی، اعمال جراحی اطفال به

## منابع

- 1- Donald RS. Monitoring Depth of Anesthesia. In: Miller RD. Textbook of Anesthesia. 6th Ed. NewYork, Churchill Livingstone, 2000: 1087-1113.
- 2- Lubarsky DA, Glass PS. Non Barbiturate Intravenous Anesthesia. In: Miller RD. Textbook of Anesthesia. 6th Ed. NewYork Churchill Livingstone Co. 2000: 228-261.
- 3- Rushman DC. Preoperative Assessment and Premedication. In: Lee's synopsis of Anaesthesia. 4t Ed. Philadelphia. Butterworth heinemann Co. 2000: 14.
- 4- John RM. Preoperative Medication in Barash Clinical Anesthesia. 3th Ed. Philadelphia, Lippincott Raven Co. 1997: 522-523.
- 5- Barros DM, Izquierdo LA, Quevedo J. Interaction between midazolam induced anterograde amnesia and memory enhancement by treatments given hours later in hippocampus, entorhinal cortex or posterior parietal corex. Behav Pharmacol 1998; 9(2): 163-7.
- 6- Takano M, Takano Y, Sato I. The effect of midazolam on the memory during cesarean section and the modulation byflumazenil. Massui 1999; 48(1): 73-5.
- 7- Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. Comparison of fentanyl/Midazolam with ketamine/midazolam for Pediatric orthopedic emergencies. Pediatrics 1998; 102 (4 Pt 1): 956-63.
- 8- Harris JA, Westbrook RF. Benzodiazepine induced amnesia in rats: rein statement of conditioned performance by noxious stimulation on test. Behav Neurosci 1998; 112(1): 183-92.

- 9- Macken E, Gevers AM, Hendrickx A, Rutgeerts P. Midazolam Versus diazepam in lipid emulsion as conscious sedation for colonoscopy with or without reversal of sedation with flumazenil. *Gastrointest Endosc* 1998; 47(1): 57-61.
- 10- Nadin G, Coulthard P. Memory and midazolam Conscious sedation. *Br Dent J* 1997; 183(11-12): 399-407.
- 11- Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Wronski M. The comparative amnestic effects of Midazolam, Propofol, thiopental and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesth Psychology* 1997; 87(4): 749-64.
- 12- Shchenko VA, Venselis RA, Reinsel RA. Comparison of the EEG effects of midazolam, thiopental and propofol: The role of underlying oscillatory systems. *Neuropsychobiology* 1997; 35(4): 211-20.
- 13- Mark-CM, Stein J, Tyler MK, Nieder ML, Shurin SB, Blumer JL. Ketamine midazolam versus meperidine midazolam for painful procedures in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(1): 94-102.