

مقایسه بوپرونورفین زیربانی با میدازولام زیربانی

Archive of SID

به عنوان پیش دارو در جراحی اطفال

دکتر ولی اله حسنی^۱، دکتر اکرم امانی، دکتر سودابه جلالی مطلق

چکیده مقاله.

مقدمه. تجویز دارو پیش از بیهوشی ممکن است خطر عوارض سایکولوژیک و فیزیولوژیک القای بیهوشی در کودک را کاهش دهد. تجویز پیش‌دارو از طریق زیربانی به علت جذب نسبتاً سریع دارو و عدم ایجاد درد، مناسب‌تر از سایر روش‌هاست. در این مطالعه، اثرات آرام‌بخشی و ضداضطرابی بوپرونورفین و میدازولام به صورت زیربانی مقایسه شده است.

روشها. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده دوسوکور، ۱۵۰ کودک کلاس ۱ و ۲ ASA، بین سنین ۴ تا ۱۰ سال که کاندید عمل جراحی آدنوتانسیلکتومی بودند، به طور تصادفی یک گروه بوپرونورفین زیربانی ($3 \mu\text{g}/\text{kg}$)، یک گروه میدازولام ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$) و یک گروه پیش‌دارو دریافت نکردند. تغییرات قلبی-تنفسی از زمان تجویز پیش‌دارو تا بیدار شدن بیمار از بیهوشی ثبت شد. اضطراب، سداسیون، پذیرش ماسک حین بیهوشی همگی با استفاده از معیارهای درجه‌بندی ۴ امتیازی ثبت شد. زمان ریکاوری و دفعات استفراغ پس از عمل نیز گزارش شد.

نتایج. کودکانی که میدازولام یا بوپرونورفین زیربانی دریافت کردند، درجه اضطراب، سداسیون و پذیرش ماسک مشابهی داشتند که هر دو بیش از کنترل بود ($P < 0.001$). هیچ یک از کودکان (در سه گروه) دپرسیون تنفسی یا کاهش اشباع اکسیژنی را پس از تجویز پیش‌دارو و در دوره پس از عمل تجربه نکردند. زمان لازم از پایان عمل جراحی تا بازکردن خودبه‌خود چشمها در گروه میدازولام طولانی‌تر بود ($P < 0.001$). بروز و دفعات استفراغ در تمام گروهها مشابه هم بود.

بحث. مطالعات متعدد نقش میدازولام را در کاهش اضطراب و افزایش همکاری بیمار تأیید نموده است. مطالعه حاضر مؤید آن است که بوپرونورفین زیربانی به اندازه میدازولام زیربانی به عنوان پیش‌دارو در اطفال در ایجاد اثرات ضد اضطرابی و سداسیون مؤثر است.

● واژه‌های کلیدی. میدازولام، بوپرونورفین، بیهوشی کودکان، پیش‌دارو.

مقدمه.

جراحی و بیهوشی، استرس احساسی قابل توجهی در والدین و فرزندان ایجاد می‌کند (۱). نتیجه این استرس ممکن است تا مدت‌ها پس از گذشت تجربه بیمارستانی باقی بماند، که می‌تواند به صورت منفی‌گرایی (negativism)، کابوسهای شبانه طول کشیده، انواع فوبیا، واکنشهای هیستریک و واکنشهای اضطرابی باشد (۲). دادن

دارو پیش از بیهوشی (پیش‌دارو) ممکن است ریسک عوارض سایکولوژیک و فیزیولوژیک القای بیهوشی در کودک را کاهش دهد (۳، ۴). پیش‌دارو ممکن است به صورت خوراکی، داخل عضلانی، داخل وریدی، رکتال، زیربانی یا از طریق بینی تجویز شود. اگرچه بیشتر این راهها مؤثر و قابل اعتمادند، هر یک معایبی نیز دارد. داروهای زیربانی بیش از همه، مطابق با شرایط مطلوب است، یعنی جذب نسبتاً سریع و بدون ایجاد درد (۵).

تجویز زیربانی، یک راه مؤثر برای تجویز میدازولام به عنوان پیش‌دارو در اطفال است (۶). از آنجایی که بوپرونورفین در میان مخدرهای مطالعه شده بیشترین جذب زیربانی را دارد (۷)، در این مطالعه اثرات خواب‌آوری و ضداضطرابی بوپرونورفین و میدازولام به صورت زیربانی را به عنوان پیش‌دارو در اطفال ۴ تا ۱۰ ساله که کاندید عمل جراحی آدنوتانسیلکتومی بودند، مقایسه نمودیم.

با توجه به اینکه داروی بوپرونورفین اخیراً در کشور ساخته می‌شود و قیمت دوز مؤثر معادل آن بسیار ارزانتر از میدازولام است (تقریباً ۱۵ برابر)، در صورت مشابه بودن اثرات این دو دارو، استفاده از بوپرونورفین می‌تواند مقرون به صرفه باشد.

روشها.

با در نظر گرفتن $\alpha = 0.05$ ، $\beta = 0.2$ پس از انجام مطالعه راهبر و مقایسه نسبتها حداقل تعداد در هر گروه ۴۸ نفر تعیین شد. پس از اخذ رضایت از والدین، ۱۵۰ کودک که کاندید عمل جراحی آدنوتانسیلکتومی بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. معیارهای دخول شامل این موارد بود: کودکان کلاس ۱ و ۲ ASA بین سنین ۴ تا ۱۰ سال، عدم وجود سابقه بیهوشی عمومی قبلی، عدم مصرف داروهای ساداتیو یا مخدر، عدم وجود مشکلات راه هوایی یا عفونت راه هوایی فوقانی و مصرف دارو به طور کامل.

کودکان به طور تصادفی در یکی از سه گروه قرار گرفتند.

گروه اول (۵۰ بیمار)، بوپرونورفین $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ به صورت زیربانی یک ساعت پیش از عمل جراحی، گروه دوم (۵۰ بیمار)، میدازولام $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$

۱ - گروه بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان نیایش، خیابان ستارخان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران.

القای بیهوشی با استنشاق هالوتان (به صورت افزایش تدریجی) در اکسیژن صورت گرفت. سپس یک کاتول در ورید محیطی قرار گرفت و آتروپین ۱۰ تا ۲۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ و آلفنتانیل ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$ تزریق شد و پس از رسیدن به عمق بیهوشی کافی، لوله گذاری داخل تراشه انجام گردید. بیهوشی با تنفس خودبخود (با کمک تنفسی) هالوتان و نیتروس اکساید ۵۰ درصد در اکسیژن اداره شد.

در خاتمه عمل جراحی داروها به طور همزمان قطع شدند. پس از بازگشت رفلکس gag، لوله تراشه خارج شد. طول عمل جراحی، مدت زمان از قطع داروهای بیهوشی تا خارج کردن لوله تراشه و باز کردن خودبه خود چشمها ثبت شد. ضربان قلب، تعداد تنفس و اشباع اکسیژن شریانی هر یک ساعت تا ۶ ساعت پس از عمل اندازه گیری شد و در صورتی که کودک مجدداً در بخش به خواب می رفت اشباع PO_2 به صورت مداوم ثبت می شد. بروز استفراغ و دفعات آن تا ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی ثبت شد.

قبل از ترخیص از بیمارستان نظر والدین در مورد رضایت ایشان در مورد پیش دارویی که فرزندشان دریافت کرده بود پرسیده شد و بر اساس درجه بندی سه امتیازی (۱- عالی، ۲- قابل قبول، ۳- غیر قابل قبول) ناخوشایند ثبت شد.

برای بررسی اثر بخشی دارو در هر یک از گروهها، از نظر سداسیون نسبت کودکانی که در هر اندازه گیری آرام یا خواب آلود بودند و از نظر اضطراب نسبت کودکانی که در هر اندازه گیری آرام بودند با نسبت پایه (پیش از دریافت پیش دارو) با استفاده از آزمون Mc-nemar مقایسه شد. برای مقایسه بین گروهها از نظر سداسیون، اضطراب، پذیرش ماسک و رضایت والدین، آزمون Krouskall wallis انجام شد. اطلاعات اسمی (جنس و بروز استفراغ) با استفاده از آزمون χ^2 و اطلاعات پارامتریک با استفاده از آنالیز واریانس مقایسه شد.

نتایج

بیماران از نظر سن، جنس و وزن با یکدیگر مشابه بودند (جدول ۱). شش بیمار داروی خود را بیرون ریختند (بوپرونورفین: ۲، میدازولام: ۳، کنترل: ۲) و چهار بیمار پیش از ۳۰ ثانیه دارو را بلع نمودند (بوپرونورفین: ۲، میدازولام: ۱، کنترل: ۱) که همگی از مطالعه حذف شدند.

امتیاز پایه (قبل از تجویز پیش دارو) برای سداسیون و اضطراب در هر سه گروه مشابه بود. امتیاز سداسیون هنگام جدا شدن از والدین و پیش از القای بیهوشی در گروه ۱ و ۲ مشابه و هر دو بیش از گروه ۳ بود ($P < 0/01$). در گروه بوپرونورفین نسبت کودکانی که آرام یا خواب آلود بودند، هنگام جدا شدن از والدین (۸۲ درصد) و پیش از القای بیهوشی (۸۰ درصد) بیش از مقدار پایه (۲۸ درصد) بود ($P < 0/01$). در گروه میدازولام نیز این نسبت هنگام جدا شدن والدین (۸۴ درصد) و پیش از القای بیهوشی (۸۲ درصد) از مقدار پایه (۴۴٪) بیشتر بود ($P < 0/01$). بالعکس، در گروه کنترل نسبت فوق

به صورت زیربانی و مخلوط شده با ۲ ml / ۰ آب سیب ۱۰ دقیقه پیش از عمل جراحی، و گروه سوم (۵۰ بیمار) پیش دارویی دریافت نکردند ولی برای عدم اطلاع والدین، ۱ ml آب سیب به صورت زیربانی ۱۰ دقیقه پیش از عمل جراحی دریافت نمودند.

نحوه تهیه دارو. بوپرونورفین به صورت قرصهای زیربانی (۰/۴mg) در دسترس بود. قرص را در سرنگ ۲ CC خرد کرده و با ۲ CC آب مقطر استریل مخلوط نمودیم. بدین ترتیب سوسپانسیون حاصل حاوی $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ بوپرونورفین بود. مقدار داروی مورد نیاز بر اساس وزن کودکان، محاسبه و داخل سرنگ انسولین کشیده شد. سوزن انسولین را از سرنگ جدا نموده و نوک سرنگ را آغشته به آب سیب نموده و زیر زبان کودکان چکاندیم. داروی میدازولام نیز به صورت محصول داخل وریدی (۵mg/ml) استفاده شد. میدازولام محصول مخصوصی برای مصرف زیر زبانی ندارد، لذا از محصول داخل وریدی استفاده کردیم.

پیش دارو توسط یک رزیدنت بیهوشی که نقشی در گردآوری اطلاعات (به جز ثبت علایم حیاتی پیش از تجویز دارو تا انتقال بیمار به اتاق عمل) نداشت، داده شد. از کودکان خواسته می شد نوک زبان خود را در پشت دندانهای فوقانی قرار دهند، سپس دارو در زیر زبانشان چکانده می شد. به آنها گفته می شد تا آنجا که می توانند دارو را بلع نمایند و زمان قابل قبول (برای نگهداری دارو در زیر زبان) حداقل ۳۰ ثانیه بود. تعداد ضربان قلب و تنفس و اشباع اکسیژن شریانی (توسط پالس اکسی متری) هر ۵ دقیقه، درست پیش از تجویز دارو تا هنگام القای بیهوشی اندازه گیری شد و در صورت افت ضربان قلب یا تعداد تنفس بیش از ۲۰ درصد مقدار اولیه یا افت اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۵ درصد ثبت می شد.

یک ساعت پس از تجویز دارو در گروه اول و ۱۰ دقیقه پس از تجویز دارو در گروه دوم و سوم، کودکان از والدین خود جدا شده و به اتاق عمل منتقل شدند. میزان سداسیون و اضطراب بیمار توسط مشاهده گری که از نوع دارو اطلاع نداشت، پیش از تجویز پیش دارو (یعنی یک ساعت قبل از عمل برای تمام گروهها)، هنگام جدا شدن کودک از والدین و درست قبل از القای بیهوشی ارزیابی شد. سداسیون بر اساس مقیاس درجه بندی ۴ امتیازی (۱- هوشیار، فعال، ۲- بیدار، آرام، ۳- خواب آلوده اما به تحریک کلامی المسمی پاسخ می دهد و ۴- خوابیده)، و اضطراب نیز بر اساس مقیاس درجه بندی ۴ امتیازی (۱- گریان، ۲- مبارزه می کند، ۳- مضطرب اما به راحتی آرام می شود، ۴- آرام، خوابیده) اندازه گیری شد. در اتاق عمل هیچ تحریک دردناکی بر کودک وارد نشده ماسک بیهوشی روی صورتش قرار داده شد. پذیرش ماسک بیهوشی نیز بر اساس مقیاس درجه بندی ۴ امتیازی (۱- فریاد می کشد، مبارزه می کند، ۲- گریه می کند، اما به راحتی آرام می شود، ۳- گاهی گریه می کند، بیشتر آرام است و ۴- آرام است) اندازه گیری شد (۸). لازم به ذکر است به دلیل اینکه سداسیون، اضطراب و پذیرش ماسک متغیرهای کیفی بوده و ممکن است برداشت فردی و نحوه امتیاز دادن توسط افراد مختلف متفاوت باشد، تمام بررسیها توسط یک نفر که بی اطلاع از داروی تجویز شده بوده، انجام شده است.

هنگام جدا شدن از والدین (۲۸ درصد) و پیش از القای بیهوشی (۳۶ درصد) نسبت به مقدار پایه (۴۲ درصد) کاهش یافته بود ($P < 0/001$).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک در سه جامعه مورد مطالعه.

کنترل	میدازولام	بوپرونورفین	سن (سال)
۶/۵ ± ۱/۵	۶/۵ ± ۱/۵	۶/۳ ± ۱/۵	
۲۱	۲۲	۲۹	جنس (مذکر)
۱۹	۸	۲۱	مؤنث
۲۰/۱ ± ۲/۲	۱۸/۹ ± ۲/۳	۱۹/۵ ± ۳/۵	وزن (کیلوگرم)

اضطراب بیماران هنگام جدا شدن از والدین و پیش از القای بیهوشی در دو گروه بوپرونورفین و میدازولام مشابه و هر دو کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/001$) (جدول ۲). در گروه بوپرونورفین نسبت کودکانی که هنگام جدا شدن از والدین و پیش از القای بیهوشی آرام بودند، بیش از مقدار پایه بود ($P < 0/001$) (جدول ۲). همچنین در گروه میدازولام، این نسبت هنگام جدا شدن از والدین و پیش از القای بیهوشی نسبت به مقدار پایه افزایش یافته بود (جدول ۲). در مورد گروه کنترل، نسبت فوق هنگام جدا شدن از والدین و پیش از القای بیهوشی نسبت به پایه از نظر آماری کاهش یافته بود ($P < 0/001$) (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع فراوانی درجات اضطراب و آرامش در سه گروه کودکان مورد مطالعه.

قبل از تجویز دارو		هنگام جدا شدن از والدین			قبل از القای بیهوشی		● Sedation*
گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳		
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	درجه ۱
۶۲	۵۶	۵۸	۱۸	۱۶	۶۲	۶۶	درجه ۲
۲۸	۴۴	۴۲	۸۲	۸۴	۲۸	۳۴	درجه ۳
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	درجه ۴
● اضطراب**							
۲	۰	۰	۱۰	۱۰	۰	۰	درجه ۱
۲۶	۰	۰	۸	۶	۲۲	۲۸	درجه ۲
۶۲	۴۴	۶۴	۸۲	۸۴	۴۸	۴۶	درجه ۳
-	-	-	-	-	-	-	درجه ۴

* (۱ هوشیارا فعال، ۲ بیدار آرام، ۳ خواب آلوده اما به تحریک کلامی المسی پاسخ می دهد، ۴ خوابیده.
** (۱ گریان ماباره می کند، ۲ مضطرب اما به راحتی آرام می شود، ۳ آرام، ۴ خوابیده.
● گروه ۱: بوپرونورفین، گروه ۲: میدازولام، گروه ۳: کنترل.

پذیرش ماسک نیز در گروه های بوپرونورفین و میدازولام با هم مشابه بوده و هر دو بهتر از گروه کنترل بود (جدول ۳).

هیچ یک از کودکان در سه گروه پس از تجویز پیش دارو به خواب نرفته یا دچار کاهش بیش از ۲۰ درصد ضربان قلب، تعداد تنفس و یا کاهش اشباع اکسیژن شریانی به زیر ۹۵ درصد نشدند.

جدول ۳. فواصل زمانی مطالعه در سه گروه مورد مطالعه (انحراف معیار ± میانگین)

کنترل	میدازولام	بوپرونورفین	طول مدت عمل جراحی (دقیقه)
۳۱/۳۶ ± ۵/۶۷	۳۰/۱۲ ± ۵/۶۴	۳۰/۸۶ ± ۵/۷۲	مدت زمان از پایان عمل جراحی تا خارج کردن لوله تراشه (دقیقه)
۶/۲۲ ± ۱/۳۳	۷/۴۶ ± ۱/۲۸	۶/۶۶ ± ۱/۵۳	مدت زمان از پایان عمل جراحی تا باز کردن خودبخود چشمها (دقیقه)
۲۴/۶۲ ± ۵/۸۲	۲۹/۱۸ ± ۸/۹۷	۲۴/۶۲ ± ۵/۵۶	

استقرار شدند. بروز و دفعات استفراغ در سه گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. رضایت والدین بیماران متناسب با کاهش اضطراب و ایجاد آرامش در فرزندانشان بود، به طوریکه در گروه کنترل کمتر از دو گروه دیگر بود ($P < 0/001$).

بحث

میدازولام شایعترین پیش دارویی است که قبل از جراحی در

طول عمل جراحی در سه گروه مشابه بود، اما مدت زمان از پایان عمل جراحی تا خارج کردن لوله تراشه و باز کردن خودبخود چشمها در گروه میدازولام طولانی تر از دو گروه دیگر بود (جدول ۲). در بخش، هیچ یک از کودکان دچار آپنه، کاهش تعداد تنفس و ضربان قلب، انسداد راه هوایی یا کاهش اشباع اکسیژن شریانی به حد زیر ۹۵ درصد نشدند. طی ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی ۱۹ نفر در گروه ۱، ۲۴ نفر در گروه ۲ و ۱۷ نفر در گروه ۳ دچار حداقل یکبار

بیشتر مراکز اطفال تجویز می‌شود (۱). آن را می‌توان به صورت خوراکی (۸، ۱۱-۱۳)، عضلانی، از طریق رکتوم، بینی (۹، ۱۴) یا زیرزبانی (۶، ۱۵، ۱۶) تجویز کرد. تجویز زیرزبانی میدازولام (با دوز ۳/۰-۲/۰ mg/kg) به اندازه روش نازال مؤثر است، اما دارو به صورت زیرزبانی بهتر توسط کودکان پذیرفته می‌شود (۶). ضمناً از نظر تئوری احتمال مسمومیت عصبی به علت انتقال دارو از طریق اتصالات عصبی مخاط بینی و سیستم عصبی مرکزی از طریق اعصاب بویایی وجود دارد (۵). سداسیون (sedation) مطلوب به دنبال تجویز زیرزبانی مانند سایر راه‌های از طریق مخاط (transmucosal) در عرض ده دقیقه یا کمتر ایجاد می‌شود (۱۵)، به همین جهت ما نیز در این مطالعه، فاصله زمانی ۱۰ دقیقه را بین تجویز دارو و انتقال بیمار به اتاق عمل انتخاب کردیم. سداسیون به دست آمده معمولاً به صورت خواب نمی‌باشد، بلکه بیشتر یک حالت شاد و فروتن (Compliant) در کودک ایجاد می‌کند. اگر کودک به خواب رود، احتمالاً دوز نسبتاً زیادی (relative overdose) به وی داده شده است (۵). در مطالعه ما هیچ یک از کودکان به خواب نرفتند.

جدول ۴. توزیع فراوانی رضایت والدین از پیش دارو

در سه گروه مورد مطالعه.			
درجه رضایت*	بوپرونورفین	میدازولام	کنترل
۱	۲۶	۲۷	۱۹
۲	۱۰	۸	۱۶
۳	۴	۵	۱۵

* برای توضیح امتیازات به متن مقاله مراجعه کنید.

در مورد استفاده از مخدرها به عنوان پیش دارو به صورت ترانس موکوزال در اطفال، توجه زیادی به تجویز داخل بینی (سوفنتانیل) و از طریق مخاط دهان (فنتانیل) شده است (۱). ما در این مطالعه بوپرونورفین را انتخاب کردیم زیرا جذب زیرزبانی آن نسبت به بسیاری از مخدرهای مطالعه شده بیشتر بوده است (۷). بوپرونورفین، یک مشتق تبااین (thebaine)، آگونیست نسبی گیرنده مو و از لحاظ ساختمانی مشابه مورفین است، اما حدود ۲۳ برابر قویتر است.

بوپرونورفین با موفقیت جهت پره مدیکاسیون، به عنوان جزء آنالژژیک در بیهوشی بالانس و برای کنترل درد پس از عمل، درمان درد مزمن و برای ترک اعتیاد استفاده شده و از راه‌های مختلف زیرزبانی، داخل وریدی، اپیدورال و رکتال تجویز شده است. اگر بوپرونورفین زیرزبانی یک ساعت پیش از عمل داده شود، سداسیون قبل از عمل و بی‌دردی پس از عمل قابل اعتمادی مشابه مورفین عضلانی فراهم می‌کند (۵). بوپرونورفین با موفقیت در اطفال برای درمان درد پس از عمل استفاده شده است (۱۷). مطالعات در مورد مصرف آن برای پیش دارو در اطفال محدود است (۱۸). در کودکان کلیرانس بوپرونورفین بیش از بالغین، نیمه عمر دفعی کوتاهتر، اما حجم انتشاری آن مشابه بالغین است (۱۸).

خونرسائی غنی مخاط زیرزبانی اجازه جذب سریع دارو مستقیماً در جریان خون سیستمیک را می‌دهد (۶). از آنجایی که در نازال وریدی از دهان به ورید اجوف فوقانی است، دارو از متابولیسم سریع عبور اول توسط کبد، در امان می‌ماند (۱۹). جذب دارو بستگی به مدت زمانی که دارو در مجاورت سطح مخاطی قرار دارد، pH محیط (در اینجا ۷/۴-۶)، جریان بزاق و مشخصات فیزیکوشیمیایی خود دارو و محل انتخابی دارو دارد (۶). مولکولهای محلول در چربی به راحتی می‌توانند از غشای سلولی عبور نمایند (۱۹). میدازولام بسیار لیپوفیلیک است. حلالیت آن وابسته به pH می‌باشد، یعنی وقتی pH زیر ۴ است محلول در آب و وقتی pH بیش از چهار است محلول در چربی می‌شود (۵). pH میدازولام مورد مطالعه ما ۳/۱۷ بوده و مخلوط آن با آب سیب (با pH ۳/۳۰) برابر با ۲/۲۲ بود. با قرار گرفتن دارو در مخاط زیرزبان (pH=۶-۷/۴)، حلالیت در چربی دارو می‌تواند افزایش یافته و بهتر توسط مخاط جذب شود. بوپرونورفین هیدروکلراید پودر سفید و مختصر اسیدی است. این دارو بسیار لیپوفیلیک است و حلالیت آن در آب محدود است (۱۹). برای تهیه دوز مناسب برای اطفال، ما هر یک از قرصهای زیرزبانی بوپرونورفین را با ۲ ml آب مقطر (PH=۷) مخلوط کردیم. با توجه به اینکه در مورد داروهایی که به صورت جامد هستند، سرعت حل شدن یک فاکتور محدودکننده برای جذب دارو می‌باشد (۱۹)، شاید ما با مخلوط کردن دارو با آب جذب آن را تسریع نمودیم.

در مطالعه کارل و همکارانش بر روی میدازولام زیرزبانی (به عنوان پیش دارو)، ۱۰ درصد کودکان هنگام جدا شدن از والدین گریه کردند (۶). در مطالعه ما ۶ درصد کودکان گروه میدازولام و ۸ درصد کودکان گروه بوپرونورفین هنگام جدا شدن از والدین گریان بودند، اما اطفال مطالعه کارل سن پایین تری (۵/۰ تا ۱۰ سال) داشتند. در مطالعه ایشان کودکان به سه گروه سنی تقسیم شدند، در گروه کودکان مدرسه رو (۵ تا ۱۰ سال) آرامش بیماران در زمان فوق در ۸۸ درصد کودکان عالی یا کافی بود، البته درجه بندی اضطراب در مطالعه کارل با مطالعه ما مختصری تفاوت داشته اما نتایج، قابل قیاس است. همانطور که در قسمت نتایج ذکر شد در مطالعه ما نیز ۸۴ درصد گروه میدازولام و ۸۲ درصد گروه بوپرونورفین هنگام جدا شدن از والدین آرام بودند.

به منظور ارزیابی سرعت ریکاوری به صورت کمی، مدت زمان از خاتمه بیهوشی تا یک نقطه انتهایی در ریکاوری را در نظر گرفتیم. مدت زمان از خاتمه بیهوشی تا باز کردن خودبخود چشمها در گروه میدازولام طولانی‌تر از دو گروه دیگر بود. با توجه به اینکه آنزیم سیتوکروم P450 3A4، آنزیم مهمی در متابولیسم هر دو داروی میدازولام و آلفنتانیل است (۲۰، ۲۱) و هنگام القای بیهوشی از آلفنتانیل استفاده نمودیم، بنابراین طولانی شدن زمان باز کردن خودبخود چشمها در گروه میدازولام می‌تواند مربوط به تداخل دارویی باشد.

بنزودیازپین‌ها و تمام مخدرهای تحریک کننده گیرنده μ

می باشد (۱). ضمناً ما از آلفنتانیل نیز هنگام القای بیهوشی استفاده کردیم که خود می تواند احتمال بروز استفراغ را افزایش دهد. با وجود این، دو فاکتور مذکور (نوع عمل جراحی و استفاده از یک مخدر هنگام القای بیهوشی) تمام گروهها را به طور یکسان تحت تأثیر قرار می دهد و بنابراین مقایسه انسیدانس و دفعات استفراغ می تواند در سه گروه ارزشمند باشد.

بوپرونورفین زیرزبانی به اندازه میدازولام زیرزبانی به عنوان پیش دارو در اطفال در فراهم نمودن سداسیون و کاهش اضطراب مؤثر و ایمن می باشد.

می توانند به صورت وابسته به دوز ایجاد دپرسیون تنفسی کنند (۵). هن کارل و همکارانش در مطالعه ای بر روی میدازولام و سوفنتانیل به صورت نازال به عنوان پیش دارو در اطفال، کاهش اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۰ درصد را در ۲۳ درصد گروه سوفنتانیل گزارش نمود (۹). اما در مطالعه ما هیچ یک از کودکان دچار کاهش اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۵ درصد از زمان تجویز دارو تا ۶ ساعت پس از عمل نشدند.

پس از آدنوتانسیلیکتومی به علت تحریک مخاط فارنژیال به دنبال جراحی و ترشحات خونی که بلع می شود، استفراغ شایع

مراجع

- 1- Smith A. Anesthesia for infants and children. 6th Ed. 1996: 213, 223-4, 658.
- 2- Mc Growm T. Preparing children for the operating room: psychological issues. Can J Anaesth 1994; 41: 1094-103.
- 3- Bevan JC, Johnston C, Haig MJ. Preoperative parental anxiety predicts behavioral and emotional responses to induction of anaesthesia in children. Can J Anaesth 1990; 37: 177-182.
- 4- Raftery S, Warde D. Oxygen saturation during inhalation induction with halothane and isoflurane in children: effect of premedication with rectal thiopentone. Br J Anaesth 1990; 64: 167-169.
- 5- Ronald D. Miller Anaesthesia. 5th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone Co. 2000: 229-30, 233, 295, 341, 346, 2096, 2099.
- 6- Karl HW, Rosenberger JL, Larach MG. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients: comparison of the nasal and sublingual routes. Anesthesiology 1993; 78: 885-891.
- 7- Weinberg DS, Inturrisi CE, Beidenberg B. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. Clin Pharmacol Ther 1988; 44: 335.
- 8- Feld LH, Negus JB, White PF. Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. Anesthesiology 1990; 73: 831-834.
- 9- Karl HW, Keifer AT, Rosenberger JL. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. Anesthesiology 1992; 76: 209-215.
- 10- Ronald D. Miller: Anesthesia. 4th Ed. Philadelphia Churchill Livingstone Co. 1994: 46.
- 11- Lyons B, Cregg N, Conway F. Premedication for ambulatory surgery in preschool children: a comparison of oral midazolam and rectal thiopentone. Can J Anaesth 1995; 42: 473-8.
- 12- Alderson PJ, Lerman J. Oral premedication for paediatric ambulatory anaesthesia: a comparison of midazolam and ketamine. Can J Anaesth 1994; 41: 221-6.
- 13- Levine MF, Spahr Schopfer IA, Lerman J. Oral midazolam premedication in children: the minimum time interval for separation from parents. Can J Anaesth 1993; 40: 726-9.
- 14- Davis PJ, Tome JA, McGowan Jr. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief surgical procedure, effect on recovery and hospital discharge times. Anesthesiology 1995; 82: 2-5.
- 15- Hackett AE. Sublingual midazolam: a preop for children. Anesth Analg 1993; 177: 197.
- 16- Khalil S, Rabb M, Wagner K. Sublingual midazolam for premedication in children. Anesth Analg 1994; 78: S206.
- 17- Maunukasela EL. Double-blind, multiple-dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain relief in children. Br J Anaesth 1988; 60: 48-55.
- 18- Oikola KT, Maunukela EL, Korpela R. Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children. Br J Clin Pharmacol 1989; 28: 202-4.
- 19- Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 9th Ed. 1996: 4,5,7,548
- 20- Wandel C, Bocker R, Bohrer H. Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. Br J Anaesth 1994; 73: 658-661.
- 21- Labroo RB, Thummel KE, Kunze KL. Catalytic role of cytochrome P450A4 in multiple pathways of alfentanil metabolism. Drug Metabolism and Disposition 1995; 23: 490-496.