

تأثیر میدازولام داخل نخاعی در کنترل درد پس از سزارین

دکتر محمد حقیقی* - دکتر علی محمدزاده* - دکتر بهرام نادری* - دکتر شیده مرزبان*

*استادیار گروه بیهوشی و ICU، دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

چکیده

مقدمه: اگرچه استفاده از داروهای مخدر وریدی یا عضلانی یا داروهای ضد التهابی برای کنترل درد بعد از عمل بسیار رایج است ولی عوارض جانبی این داروها باعث ایجاد محدودیت در استفاده از این داروها می‌گردد.

هدف: در این مطالعه موثر بودن تجویز داخل نخاعی میدازولام در اداره درد حاد پس از عمل جراحی سزارین مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: از ۱۵۱ بیمار که تحت بی‌حسی نخاعی قرار می‌گرفتند، ۷۵ بیمار، ۸۰ میلی گرم لیدوکائین هیپربار بعلاوه ۲/۵ میلی گرم میدازولام دریافت می‌نمودند و در گروه شاهد ۷۶ بیمار بی‌حسی نخاعی را با ۸۰ میلی گرم لیدوکائین هیپربار دریافت می‌نمودند. در مرحله پس از عمل جراحی، درد بیمار توسط سیستم نمره دهی درد از راه دیداری در یک و سه ساعت پس از سزارین مورد ارزیابی قرار می‌گرفت.

نتایج: میانگین نمره درد بر اساس سیستم نمره دهی دیداری در یک و سه ساعت پس از سزارین در گروه مورد و شاهد بترتیب عبارتند از: $2/5 \pm 1/2$ و $4/9 \pm 1/9$ و $5/9 \pm 1/7$ و $8/8 \pm 1/5$ با $(P < 0/001)$. تجویز کتامین، افت فشار خون و لرز در گروه مورد کمتر از گروه کنترل بود. $(P < 0/01)$ که بترتیب عبارتند از $1/3$ در برابر 50% و $29/3\%$ در برابر $42/1\%$ و 4% در برابر $57/9\%$.

نتیجه‌گیری: میدازولام اینتراتکال بدون عارضه جانبی درد پس از عمل جراحی را کاهش می‌دهد.

کلید واژه‌ها: درد/سزارین/عوارض پس از عمل جراحی/میدازولام

مقدمه

پس از عمل جراحی سزارین طی یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بررسی گردیده است.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها از بین افرادی که در ۶ ماهه اول سال هشتاد در بیمارستان الزهرای شهر رشت کاندید عمل جراحی سزارین بودند، انتخاب و وارد مطالعه شدند. بیماران پس از اخذ رضایت نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه و بررسی از نظر وجود بودن معیارهای ورود به طرح شامل قرار گرفتن در کلاس I و II از نظر (ASA=American Society of Association). سن حاملگی بیشتر از ۳۶ هفته و عدم وجود معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود منعی

بسیاری از بیماران، بدنبال عمل جراحی سزارین نیازمند استفاده از مخدرهای وریدی یا عضلانی یا داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی هستند. هرچند استفاده از داروهای فوق‌الذکر برای کنترل درد بعد از عمل بسیار رایج است ولی عوارض جانبی آنها باعث ایجاد محدودیت در استفاده از این داروهای می‌گردد. اثرات ضد درد بدنبال استفاده از میدازولام بصورت داخل نخاعی گزارش گردیده (۱) و بنظر می‌رسد که این دارو یک ضد درد موثر در حیوانات (۳ و ۲) و نیز انسان (۷-۴) باشد. در این مطالعه اثرات استفاده از این دارو به‌همراه لیدوکائین در هنگام بی‌حسی نخاعی در کنترل درد

تزریق گردید. در صورت بروز تهوع و استفراغ، ۲۰-۱۰ میلی گرم کتامین وریدی به بیماران تزریق می شد و در صورت افت فشار خون سیستولی به کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه، ۱۰ میلی گرم افدرین وریدی تزریق گردید. پایش حین عمل شامل ارزیابی سطح هوشیاری، پالس اکسی متری، اندازه گیری فشارخون غیر تهاجمی و الکتروکاردیوگرافی بود. در صورت کافی نبودن بیهوشی و ایجاد نشدن سطح مناسبی از بی حسی برای عمل جراحی، بیمار مربوطه از مطالعه خارج می گردید. همه بیماران ۱۳ و ۳ ساعت پس از پایان عمل جراحی از نظر شدت درد بوسیله Visual Analog Score از نوع Facial Expression مورد ارزیابی قرار گرفتند (شکل ۱). اطلاعات زمینه ای شامل سن و طول مدت عمل برحسب دقیقه نیز ثبت گردید. بیماران پس از عمل از نظر وجود لرز تا ۳ ساعت مورد بررسی قرار گرفتند. افراد ارزیابی کننده نیز از نوع ماده تزریقی بی اطلاع بودند. داده ها با استفاده از تست Chi-square آنالیز و $P < 0/50$ منفی دار تلقی شد.

برای بی حسی نخاعی، حساسیت به داروهای مورد استفاده، سابقه دردهای مزمن و یا استفاده از داروهایی جهت کاهش حس درد، بطور تصادفی به گروه شاهد و دارو تقسیم شدند (تصادفی کردن به روش Block Randomization). بیماران گروه شاهد با استفاده از ۸۰ میلی گرم لیدوکائین هیپریار ۵٪/۵ بعلاوه ۰/۵ میلی لیتر آب مقطر و بیماران گروه دارو با استفاده از ۸۰ میلی گرم لیدوکائین هیپریار ۵٪/۵ بعلاوه ۰/۵ میلی لیتر از محلول میدازولام هیدروکلراید (۲/۵ میلی گرم) تحت بی حسی نخاعی بوسیله سوزن اسپینال با شماره های ۲۴ و ۲۵ در وضع نشسته و در فضاها L2-L3، L3-L4، L4-L5 قرار گرفتند. همه بیماران قبل از بیهوشی با ۵۰۰ میلی لیتر سرم رینگهیدراته شدند. محلولهای تزریقی توسط فردی غیر از مسئول بیهوشی تهیه و در سرنگ مربوطه کشیده شده و فرد تزریق کننده از آن بی اطلاع بود. بیماران قبل از عمل هیچ مسکنی دریافت نکردند و به همگی یک ساعت پس از عمل جراحی ۷۵ میلی گرم دیکلوفناک سدیم بصورت عضلانی

شکل ۱: نمره بندی درد که با تظاهرات صورت اندازه گیری می شود

نتایج

یکصد و پنجاه و یک بیمار واجد معیار ورود به طرح در بهار و تابستان ۱۳۸۰ وارد مطالعه شدند. که ۷۵ نفر در گروه دارو و ۷۶ نفر در گروه شاهد وارد شدند. مشخصات زمینه ای بیماران شامل سن و طول مدت جراحی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مشخصات زمینه ای زنان تحت سزارین با

بی حسی نخاعی با میدازولام و بدون آن

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	اختلاف آماری
سن (سال) *	۲۷/۲ ± ۵/۲	۲۶/۶ ± ۴/۸	NS***
طول مدت عمل برحسب (دقیقه) *	۴۰/۹ ± ۱۰/۲	۳۶/۳ ± ۸/۲	NS

* انحراف معیار ± میانگین

** فراوانی برحسب درصد

*** Non-Significant

شدت درد در ساعت ۳ و ۱ بعد از پایان عمل جراحی در گروه دارو بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود (جدول شماره ۲). نیاز به کتامین، لرز، هیپوتانسیون نیز در گروه دارو کمتر بود. در طول درمان تضعیف تنفسی مشاهده نشد و مخدر به هیچ بیماری تزریق نشد.

جدول شماره ۲: پیامدهای زودرس انجام بی حسی نخاعی

با میدازولام و بدون آن در زنان تحت سزارین

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	اختلاف آماری
نمره شدت درد در ساعت اول بعد از پایان عمل جراحی	۲/۵ ± ۱/۲	۴/۹ ± ۱/۹	P < ۰/۰۰۰۱
نمره شدت درد در ساعت سوم	۵/۹ ± ۱/۷	۸/۸ ± ۱/۵	P < ۰/۰۰۰۱
تزریق کتامین	(/۱/۳)۱	(/۵۰)۳۸	P < ۰/۰۰۰۱
هیپوتانسیون	(/۲۹/۳)۲۲	(/۴۲/۱)۳۲	P = ۰/۰۱
لرز	(/۴/۰)۳	(/۵۷/۹)۴۴	P < ۰/۰۰۰۱

بحث و نتیجه گیری

برای کنترل دردهای بعد از عمل سزارین از روشهای مختلفی استفاده می شود. تجویز داخل عضلانی مخدرها بطور اثبات شده ای با مشکلاتی همراه است (۸، ۹ و ۱۰). استفاده از سیستم بی دردی کنترل شده (Patient Control Analgesia) بهترین کنترل درد را ایجاد کرده ولی نسبتاً گران است و همیشه دردسترس نیست و به میزان بالایی با خواب آلودگی و تهوع و استفراغ همراه است (۱۱). اخیراً استفاده از مخدرهای اسپینال و اپیدورال به دلیل قیمت ارزان و سهولت تجویز، افزایش یافته (۱۲ و ۱۳). هرچند خواب آلودگی، خارش، احتباس ادراری و تهوع و استفراغ و خطرات تضعیف تنفسی تاخیری ممکن است استفاده وسیع تجویز این داروها را با مشکل مواجه سازد (۱۲) و ضمناً تا کنون دوز مناسبی برای تجویز داخل نخاعی مخدرها بصورت واضح تعیین نشده است (۱۳). میدازولام هیدروکلراید یک Imidazobenzodiazepine قوی و کوتاه اثر می باشد که محلول در آب بوده و PH آن ۳/۵ و فاقد ماده نگهدارنده است. دارویی است لیوفیل، خصوصاً هنگامیکه وارد بدن شده و در شرایط خستگی قرار می گیرد. در مطالعاتی که بر روی حیوانات انجام شده خواص ضد درد تزریق داخل نخاعی میدازولام گزارش شده است (۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸ و ۱۹) همچنین در مطالعات دیگری که در خصوص مسمومیت عصبی میدازولام انجام گردید، در ۱۰ تحقیق نشان داد که میدازولام فاقد مسمومیت عصبی می باشد. از آنجائیکه این مسئله بسیار مهم بوده، مطالعات انجام شده روی حیوانات نیز مشخص ساخت که میدازولام با شکل

منابع

برخورد نکرد (۲۴).

در مطالعه حاضر افزودن ۲/۵ میلی گرم میدازولام داخل نخاعی به لیدوکائین در بی حسی اسپینال باعث افزایش اثرات ضد درد تا ۳ ساعت پس از عمل سزارین گردید. همچنین استفاده از داروهای مسکن و مخدر در این گروه از بیماران کاهش یافت. در مطالعه ما هیچگونه عارضه ای حین و بعد از عمل مشاهده نشد. باتوجه به این نکته بنظر می رسد میدازولام بتواند بعنوان یک داروی کمکی بدون افزایش عوارض در جراحیهای سزارین جهت کاهش درد پس از عمل مورد استفاده قرار گیرد.

1. Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Godchild CS. On the Mechanism by which Midazolam Causes Spinally Mediated Analgesia. *Anesthesiology* 1990;73: 273-277.
2. Serro JM, Stubbs SC, Godchild CS, Gent JP. Intrathecal Midazolam and Fentanyl in the rat Evidence for Different Spinal Antinociceptive Effects. *Anesthesiology* 1989; 70: 780-786.
3. Serrao J, Marks RL, Morley SJ, Goodchild CS. Intrathecal Midazolam for the Treatment of Chronic Mechanical Low Back Pain: a Controlled Comparison with Epidural Steroid in a Pilot Study *Pain* 1992; 48: 5-12.
4. Goodchild CS, Noble J. the Effects of Intrathecal Midazolam on Sympathetic Nervous System Reflexes in Man –a Pilot Study. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23: 279-285.
5. Yanez A, peleteiro R, Cambra MA. Intrathecal administration of morphine, midazolam and their combination in 4 patients with chronic pain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1992; 39: 40-42.
6. Brownidge P. Epidural and Subarachnoid Analgesia for Elective Caesarean Section. *Anaesthesia* 1981; 36:70.

دارویی فوق هیپ آسیبی به طناب نخاعی، ریشه های عصبی و مغزی وارد نمی کند (۲۰، ۲۱، ۲۲ و ۲۳). تجویز میدازولام داخل نخاعی در انسان از ۱۹۸۶ و با دوزهای ۲ میلی گرم توصیف شده که با هیچ عارضه جانبی حاد و یا مزمنی همراه نبوده است. میدازولام همچنین نشان داد که نقش موثری در درمان دردهای مزمن پائین کمری دارد و تا ۲ ماه نیز بیماران بی دردی داشته اند (۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶ و ۲۷). تفاوت بین درد سزارین و اعمال جراحی دیگر همانند هموروئید کتولی یکی از انگیزه های مهم این طرح می باشد. در حالیکه مطالعه ای که توسط Kim و همکاران در تجویز داخل نخاعی میدازولام به همراه بویپروکائین در کنترل درد پس از هموروئیدکتومی انجام داد و به هیچ عارضه عصبی

7. Kang YG, Abouleish E, Caritis S. Prophylactic Intravenous Ephedrine Infusion During Spinal Anesthesia for Caesarean Section. *Anesth Analg* 1983; 61: 839-842.
8. Frazer RS, Edward GM. Prophylactic Ephedrine Infusion in Obstetric Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 651.
9. Willams OA, Clarke FL, Harris RW, Smith P, Peacock JE. Addition of Droperdol to Patient Controlled Analgesia: Effect on Nausea and Vomiting. *Br J Anaesth* 1993; 70: 479.
10. the Royal college of Surgeons of England and the college of Anaesthetists. Report of the Working Party on Pain after Surgery. London: HMSO, 1990.
11. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient Controlled Analgesia Following Caesarean section: a Comparison with Epidural and Intramuscular Narcotics. *Anesthesiology* 1988; 68: 444-448.
12. Chrubasik S, Chrubasik J. Selection of the Optimum Opioid for Extradural Administration in the Treatment of Postoperative Pain. *Br J Anaesth* 1995; 74: 121.
13. Morgan M. the Rational use of Intrathecal and Extradural Opioids. *Br J Anaesth* 1989; 63: 165-188.

14. Niv D, Whitwam JG, loh L. Depression of Nociceptive Reflexes by Intrathecal Administration of Midazolam. *Br J Anaesth* 1983; 55: 541-547.
15. Nishiyama T, Gyermek JL, Yamagushi T. Synergistic Analgesic Effects of Intrathecal Midazolam and NMDA or AMPA Receptor Antagonists in Rat. *Eur J Anesthesiol* 1998; 15: 27-31.
16. Schwieger IM, Joorge-Costa M, Pizzolato GP, Forster A, Morel DR. Intrathecal Midazolam Reduces Isoflurane MAC and Increases Apnoeic in Rat. *Can J Anaesth* 1994; 41: 144-148.
17. Bahar M, Cohen ML, Grinshpoon Y, Kopolovic U, Chanimov M. An Investigation of Possible Neurotoxic Effect of Intrathecal Midazolam Combined with Fentanyl in the Rat. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15(6): 695-701.
18. Kohno, Kumamoto E, Baba H, Okamoto M, Yoshimura M. Action of Midazolam on GABAergic transmission in Substantia gelatinosa neuron of Adult rat spinal cord Slices. *Anesthesiology* 2000; 92(2): 507-15.
19. Crawford ME, Molke Jensen F, Toftdahi DB, Madsen JB. Direct Spinal Effect of Intrathecal and Extradural Midazolam on Visceral Noxious Stimulation in Rabbits. *Br J Anaesth* 1993; 70: 642-646.
20. Serrao JM, Mackenzie JM, Goodchild CS, Gent JP. Intrathecal Midazolam in the Rat: an Investigation of Possible Neurotoxic Effects. *Eur J Anaesthesiol* 1990; 7: 115-122.
21. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Sourn R. Ketamine and Midazolam Neurotoxicity in the Rabbit. *Anesthesiology* 1991; 75: 91-97.
22. Nishiyama T, Sugai N, Hanaoka K. In Vitro Change in the Transparency and PH of Cerebrospinal Fluid Caused by Adding Midazolam. *Eur J Anesthesiol* 1998; 15: 27-31.
23. Borg PA, Krijnen HJ. Long term Intrathecal Administration of Midazolam and Clonidine. *Clin J pain* 1996; 12: 63-8.
24. Baaijens PFJ, Van Dongen RTM, Corul BJP. Intrathecal Midazolam for the Treatment of Chronic Mechanical Low Back Pain: a Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Br J Anaesth* 1995; 74 Suppl 1: A470.
25. Batra YK, Jain K, Chari P, Dhillon MS. Addition of Intrathecal Midazolam to Bupivacaine Produces Better Post-Operative Analgesia Without Prolonging Recovery. *Int J Clin Pharmacol* 1999; 10: 519-23.
26. Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long term Intrathecal Infusion of Drug Combination for Chronic Back and leg Pain. *J pain symptom manage* 2001; 22(4): 862-71.
27. Buchheit, Rauck R. Subarachnoid Techniques for Cancer Pain Therapy: When, Why, and how?. *Cur Rev Pain* 1999; 3(3): 198-205.
28. Kim M H, Lee M Y. Intrathecal Midazolam Increases the Analgesic Effect of Spinal Blockade with Bupivacain in Patient Undergoing Hemorrhoidectomy. *Br J Anesth* 2001; 86(1): 77-9.

The effect of Intrathecal Midazolam on Cesarean Pain

Control

Haghighi M, Mohammad zadeh A, Naderi B, Marzban Sh.

Abstract

Introduction: Although injection of opium or anti-inflammatory drugs (IV or IM) is common for reducing postoperative pain there is limitation in use of them because of their side effects.

Objective: In this study the efficacy of intrathecal Midazolam in the management of acute postoperative pain in C/S has been examined.

Materials and Methods: 151 patient scheduled for cesarean section (C/S) under spinal anesthesia was performed by 80 mg of Lidocain Hyperbaric Solution plus 2.5mg Midazolam as case group. In control group 76 patient spinal Anesthesia was performed with 80mg Lidocain Hyperbaric. In postoperative period, Visual Analogue Score determined pain evaluation at one and three hours after C/S.

Results: The mean of VAS in 1 and 3 hours after C/S in case and Control group was (2.5 ± 1.2 , 4.9 ± 1.9), (5.9 ± 1.7 , 8.8 ± 1.5) Respectively with ($P < 0.0001$). Ketamine injection, Hypotension and shivering in case group is lower than control group ($P < 0.01$) (1.3% versus 50%), (29.3% Versus 42.1%), (4% Versus 57.9%) Respectively.

Conclusion: Intratecal midazolam without side effect can reduce postoperative pain.

Keyword: Cesarean Section/ Midazolam/ Pain/ Postoperative Complications

جدول شماره ۲ - پیامدهای زودرس انجام بی حسی نخاعی با میدازولام و بدون آن در زنان تحت سزارین

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	اختلاف آماری
نمره شدت درد در ساعت اول بعد از پایان عمل جراحی	۲/۵±۱/۲	۴/۹±۱/۹	۰/۰۰۰۱ P<
نمره شدت درد در ساعت سوم	۵/۹±۱/۷	۸/۸±۱/۵	۰/۰۰۰۱ P<
تزریق کتامین	(۱/۳٪)۱	(۳۸/۵۰٪)	۰/۰۰۰۱ P<
هیپوتانسیون	۲۲(۳/۳٪)	۳۲(۱/۱٪)	P = ۰/۰۱
لرز	۳(۰/۴٪)	۴۴(۹/۵۷٪)	۰/۰۰۰۱ P<