

## بررسی مقایسه‌ای تأثیر پیش‌داروی وریدی میدازولام بر روی فشار داخل چشمی در اعمال جراحی داخل چشمی

دکتر فرهاد حشمتی،<sup>۱</sup> دکتر محمدباقر زینالی،<sup>۲</sup> دکتر نورالدین شریفی،<sup>۳</sup> دکتر رحمان عباسی‌وش،<sup>۴</sup>  
دکتر علیرضا ماهوری،<sup>۵</sup> دکتر مهرشاد رفعتی<sup>۶</sup>

Title: Comparative study of the effect of intravenous midazolam premedication on the intraocular pressure in intraocular surgeries

Author(s): F. Heshmati, MD; M.B. Zeinali, MD; N. Sharifi, MD; R. Abbasivash, MD; A. Mahoori, MD; M. Rafati, MD

### ABSTRACT

**C**onsidering the existing conflicted results of previous studies regarding to the effect of midazolam on IOP, we decided to study the effect of midazolam premedication on intraocular pressure (IOP).

In a double blinded clinical trial, 40 patients ASAI, (50-70 years old), that were scheduled for cataract extraction under general anesthesia were divided into two separate groups, study group (A) in which patients received midazolam 0.03 mg/Kg IV as premedication and control group (B) in which patients received 2ml normal saline as a placebo at random. At regular intervals, the changes in vital signs and IOP were measured.

In the study group, IOP decreased about 8.4% whereas; it increased almost 9.4% in control group ( $p < 0.05$ ). Likewise, the changes of vital signs in the two groups were in reverse direction (increase in control group vs. decrease in study group); systolic blood pressure 6.7% increase vs. 10% decrease, diastolic blood pressure 8% increase vs. 10% decrease and heart rate 8.5% increase vs. 5.4% decrease ( $p < 0.05$ ).

This study shows that intravenous administration of midazolam 5 min prior to induction of general anesthesia, is an effective and safe method for reduction of IOP and can be used easily in intraocular procedures.

**Key words:** Premedication, midazolam, intraocular pressure

(۱) استادیار و مدیر گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه  
(۲) استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه  
(۳) استادیار گروه چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه  
(۴) و (۵) متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه  
(۶) دستیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

## چکیده

از آنجا که در نتایج پژوهش‌های مختلف در مورد تأثیر میدازولام بر روی فشار داخل چشم تناقض‌هایی به چشم می‌خورد، تصمیم گرفتیم که در یک مطالعه تأثیر میدازولام پیش از بیهوشی را بر روی فشار داخل چشمی مورد بررسی قرار دهیم.

در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۴۰ بیمار (۵۰ تا ۷۰ ساله) در کلاس ASA I کاندیدای عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی عمومی به‌طور تصادفی در دو گروه A (مطالعه که ۰/۰۲ میلی‌گرم / کیلوگرم میدازولام وریدی را به‌عنوان پیش‌دارو دریافت کردند) و گروه B (کنترل یا شاهد که ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین را به‌عنوان دارونما دریافت کردند) وارد مطالعه شدند. تحت شرایط یکسان تغییرات علائم حیاتی و فشار داخل چشم بیماران اندازه‌گیری و مقایسه شد. در گروه مطالعه فشار داخل چشمی حدود ۸/۴٪ کاهش و در گروه شاهد در حدود ۹/۴٪ افزایش داشته است (p < ۰/۰۵). تغییرات علائم حیاتی نیز در دو گروه در خلاف جهت هم (در گروه شاهد به صورت افزایش و در گروه مطالعه به صورت کاهش) بود: فشار خون سیستولیک ۶/۷٪ افزایش در مقابل ۱۰٪ کاهش، فشار خون دیاستولیک ۸٪ افزایش در مقابل ۱۰٪ کاهش، و تعداد ضربان قلب ۸/۵٪ افزایش در مقابل حدود ۵/۴٪ کاهش یافته است (p < ۰/۰۵). این مطالعه نشان می‌دهد تجویز داخل وریدی میدازولام ۵ دقیقه پیش از القای بیهوشی روش مفید و بی‌ضرری در کاهش فشار داخل چشمی بیماران است و می‌توان به راحتی از این روش در اعمال جراحی داخل چشمی استفاده کرد.

● **کل واژگان:** پیش‌دارو، میدازولام، فشار داخل چشمی

## مقدمه

با فرض این‌که تزریق میدازولام وریدی که به‌عنوان پیش‌دارو قبل از القاء بیهوشی در بیماران داده می‌شود ۲۶-۱۰٪ فشار خون سیستمیک را بر اثر کاهش مقاومت عروق سیستمیک کاهش می‌دهد،<sup>(۲)</sup> این تزریق می‌تواند با کاهش فشار خون سیستمیک موجب کاهش حجم خون کورونیدال شود و از افزایش فشار داخل چشم جلوگیری کند. اساس این طرح بر پایه این مسأله بنا نهاده شده است.

## مواد و روش‌ها

پس از تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی و جلب رضایت بیماران مورد مطالعه، در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۴۰ بیمار با شرایط فیزیکی ASA<sup>۱</sup> کلاس یک در

افزایش فشار داخل چشم (IOP)<sup>۱</sup> در اعمال جراحی داخل چشمی همیشه برای جراح مشکل ساز بوده است و در این اعمال جراحی جلوگیری از بالا رفتن فشار داخل چشم و کنترل آن در حد طبیعی از ضروریات است. به‌طور کلی اداره بیهوشی در اعمال جراحی چشم نیاز به کنترل IOP در مراحل قبل، حین و بعد از عمل جراحی دارد. مقدار طبیعی IOP تقریباً ۲۰-۱۲ میلی‌متر جیوه است. مهم‌ترین عوامل مؤثر در IOP عبارتند از: (۱) حرکت مایع زلالیه، (۲) تغییرات حجم خون کورونیدال، (۳) فشار ورید مرکزی، (۴) تون عضلات خارجی چشمی. از علل افزایش IOP می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: افزایش فشار وریدی، داروهای میدریاتیک، سرفه، زور زدن، مانور والسالوا، بالا رفتن فشار خون، اسیدوز تنفسی، هیپرکاپنی، هیپوکسمی.<sup>(۱)</sup>

1- Intraocular pressure (IOP)

2- American Society of Anesthesiologists

یک نوع وسیله اندازه‌گیری فشار خون و دستگاه پالس اکسی‌متری و فشار داخل چشمی توسط یک دستگاه واحد شیوتز توسط یک نفر اندازه‌گیری شد.

### نتایج

پس از جمع‌آوری داده‌ها و انطباق آنها با گروه‌های مربوطه، ابتدا میانگین علائم حیاتی و فشار داخل چشمی پایه اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند (تست تی استودنت).<sup>۲</sup> سپس درصد تغییرات علائم حیاتی و فشار داخل چشمی بیماران در زمان ۵ دقیقه پس از تجویز میدازولام داخل وریدی نسبت به معیارهای پایه را در بین دو گروه مورد مطالعه، تحت آنالیز آماری قرار دادیم. نتایج حاصل به صورت جدول و نمودار نشان داده شده است.

همان‌گونه که در جدول و نمودار نشان داده شده است تغییرات فشار خون سیستولیک در دو گروه شاهد و مطالعه به صورت عکس هم اتفاق افتاده است، به طوری که در گروه شاهد فشار خون سیستولیک حدود ۶/۷٪ افزایش داشته، در حالی که در گروه مطالعه این معیار در حدود ۱۰٪ کاهش یافته است که این تغییر کاملاً از نظر آماری معنی‌دار است ( $p < 0/05$ ). فشار خون دیاستولیک بیماران در دو گروه همانند فشار خون سیستولیک تغییرات معکوسی نسبت به هم از خود نشان دادند. به طوری که فشار خون دیاستولیک در گروه شاهد حدود ۸٪ افزایش و در گروه مطالعه در حدود ۱۰٪ کاهش یافته است ( $p < 0/05$ ). تعداد ضربان قلب در گروه شاهد ۸/۵٪ افزایش و در گروه مطالعه حدود ۵/۴٪ کاهش یافته است ( $p < 0/05$ ). در گروه مطالعه فشار داخل چشمی حدود ۸/۴٪ کاهش یافت. این در حالی است که در گروه شاهد فشار داخل چشمی در حدود ۹/۴٪ افزایش داشته است ( $p < 0/05$ ).

محدوده سنی ۵۰ تا ۷۰ سال کاندیدای عمل جراحی انتخابی کاتاراکت تحت بیهوشی عمومی به طور تصادفی در دو گروه A (مطالعه، که ۰/۰۳ میلی‌گرم / کیلوگرم میدازولام وریدی را به عنوان پیش‌دارو دریافت کردند) و گروه B (کنترل یا شاهد، که ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین را به عنوان دارو و نما دریافت کردند) وارد مطالعه شدند. بیماران شب قبل از عمل تحت ویزیت شبانه قرار گرفتند و توصیه‌های لازم انجام شد. بیماران سابقه فشار خون بالا و یا بیماری ایسکمیک قلبی و یا بیماران دیگری که نیاز به دریافت داروی بیشتری قبل از القای بیهوشی داشتند از مطالعه خارج شدند. در روز عمل جراحی علائم حیاتی و IOP بیماران قبل از دریافت پیش‌دارو یکسان، اندازه‌گیری و ثبت شد. بیماران صبح روز عمل قبل از هرگونه اقدامی ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول نمکی متعادل دریافت کردند. فشار خون و ضربان قلب توسط معجری طرح و IOP با همکاری متخصص چشم پزشکی اندازه‌گیری و در برگه‌ای که به همین منظور تدارک دیده شده بود ثبت و درج گردید (زمان I). دارو یا دارونما که قبلاً توسط معجری طرح آماده شده بدون این که جراح در جریان تجویز نوع آن باشد، به بیمار تجویز شد. ۵ دقیقه پس از آن فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد ضربان قلب اندازه‌گیری و ثبت شد. فشار داخل چشم نیز با دستگاه تونومتر (مدل شیوتز)<sup>۱</sup> اندازه‌گیری و ثبت گردید (زمان II). سپس القای بیهوشی با تیوپتال سدیم (۴/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) انجام شد و لوله گذاری داخل تراشه با استفاده از آتراکوریوم (۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) تسهیل شد. در انتها داده‌ها به صورت فشار خون سیستولیک و دیاستولیک تفکیک شده و تمام معیارهای اندازه‌گیری شده به صورت افزایش یا کاهش از حد پایه (نسبت به معیارهای اندازه‌گیری شده در زمان پایه به صورت درصد) مورد بررسی قرار گرفت. جهت نیل به نتایج مطمئن تر IOP، تمام بیماران تحت تنفس کنترل با تعداد تنفس یکسان و حجم جاری (۱۰ میلی‌لیتر / کیلوگرم) قرار گرفته و تمام علائم حیاتی توسط

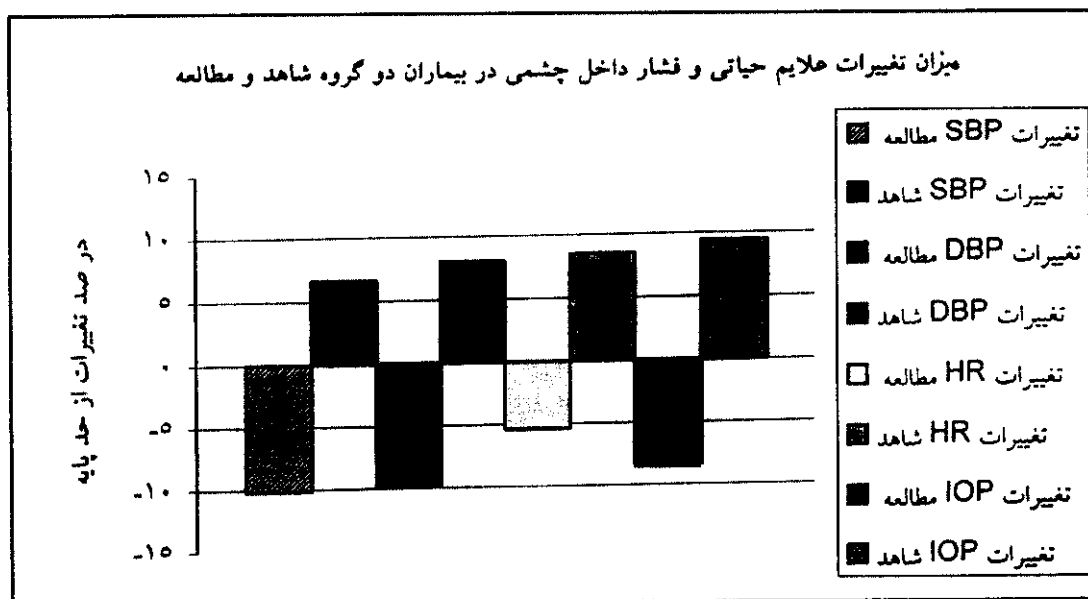
1- Schiotz

2- Student - T test

جدول ۱: میزان تغییرات علائم حیاتی و فشار داخل چشمی در میان دو گروه شاهد و مطالعه

انحراف معیار	میانگین	گروه های بیماران	
۹/۵۲۴۱	*-۱۰/۱۶۱۷	با میدازولام	تغییرات فشار خون سیستولیک (درصد)
۴/۴۱۲۴	*۶/۶۸۲۸	بدون میدازولام	
۸/۵۶۴	*-۹/۸۰۹۳	با میدازولام	تغییرات فشار خون دیاستولیک (درصد)
۹/۰۸۲۴	*۸/۰۸۳۷	بدون میدازولام	
۴/۰۹۴۷	*-۵/۴۴۰۹	با میدازولام	تغییرات تعداد ضربان قلب (درصد)
۸/۴۱۱۴	*۸/۵۱۷۳	بدون میدازولام	
۱۲/۸۰۴۵	*-۸/۴۱۰۵	با میدازولام	تغییرات افزایش فشار داخل چشم
۱۲/۷۱۳۵	*۹/۴۳۷۶	بدون میدازولام	

p < ۰/۰۵ (p = ۰/۰۰۰) = \*



نمودار ۱: میزان تغییرات علائم حیاتی و فشار داخل چشمی در بین دو گروه شاهد و مطالعه

## بحث

میدازولام همانند سایر بنزودیازپین‌ها با اثر بر روی ساب‌یونیت گاما در رسپتورهای گاما آمینو بوتیریک اسید اثرات خود را اعمال کرده و به علت حلالیت بیشتر در چربی، سریع‌تر از داروهای هم‌گروه خود توسط فرآیند اکسیداتیو در کبد متابولیزه می‌شود. این دارو باعث افت جزئی فشار خون و مقاومت عروق سیستمیک می‌شود ولی به علت اختلال بارورسپتورها، تاکیکاردی ایجاد نمی‌گردد.<sup>(۳)</sup> هم‌چنین شواهدی وجود دارد که این دارو سطح کاتکول‌آمین‌ها را کاهش می‌دهد.<sup>(۲ و ۴)</sup>

با وجود این‌که در تمام مراحل بیهوشی تمهیدات لازم را برای جلوگیری از افزایش IOP به کار گرفتیم و از میدازولام نیز به عنوان پیش‌دارو استفاده کردیم ولی در نتایج پژوهش‌های مختلف در مورد تأثیر میدازولام بر روی فشار داخل چشم تناقض‌هایی به چشم می‌خورد که می‌توان به عنوان مثال به مطالعه بالینی آقای کارتر<sup>۱</sup> و همکارانش در دانشگاه فلوریدا در ایالات متحد آمریکا اشاره کرد. آنها اثرات میدازولام را بر روی IOP تحت بررسی قرار دادند. این محققان فشار داخل چشم را قبل از تزریق وریدی و در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ پس از تزریق وریدی ۱ میلی‌گرم میدازولام اندازه‌گیری و با گروه کنترل مقایسه کردند، ولی تفاوتی بین میدازولام و دارونما در ایجاد تغییرات IOP مشاهده نکردند.<sup>(۸)</sup>

در مطالعه دیگری که ویرک‌کیلا<sup>۲</sup> و همکارانش در دانشگاه تورکو در فنلاند انجام دادند، اثرات دکس‌مدتومدین را که یک آلفا دو آگونست اختصاصی است با میدازولام و گروه کنترل مقایسه کردند. نتایج بدین صورت بود که هر دو دارو اثرات سداتیو مشابهی داشته، دکس‌مدتومدین IOP را کاهش داده ولی میدازولام در این مورد تفاوتی با نرمال‌سالین بر روی IOP نداشته است.<sup>(۷)</sup>

در دانشگاه اردن در عمان، یوکر<sup>۳</sup> و همکارانش مطالعه‌ای

بر روی اثرات تیوپنتال سدیم و میدازولام در القای بیهوشی بیماران کاندیدای اعمال جراحی داخل چشم انجام دادند و مشاهده کردند که پس از ۵ دقیقه فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و IOP در هر دو گروه کاهش یافته است.<sup>(۶)</sup> ویرک‌کیلا و همکارانش در آلمان اثرات میدازولام و دیازپام را بر روی IOP در القای بیهوشی بیماران کاندید عمل جراحی داخل چشمی مقایسه کردند. آنها دریافتند که کاهش IOP با میدازولام در ابتدا کم بوده ولی در زمان پس از لوله‌گذاری تراشه فشار داخل چشم به ۵۷٪ قبل از القای بیهوشی می‌رسد.<sup>(۹)</sup>

در نهایت در کتاب‌های مرجع اثرات ۰/۰۳ میلی‌گرم / کیلوگرم میدازولام وریدی به عنوان پیش‌دارو در کاهش IOP مؤثر گزارش شده است.

چنانچه نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهند، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد ضربان قلب بیماران در گروه شاهد ۵ دقیقه پس از تجویز دارونما افزایش یافته است. این افزایش را می‌توان به اضطراب بیماران نسبت داد که بر روی تخت عمل جراحی بر آنها غالب شده است. افزایش فشار داخل چشمی این بیماران نیز شاید ثانویه به افزایش فشار خون آنها رخ داده است. اما در گروه مطالعه، شاهد کاهش در فشارهای خون و تعداد ضربان قلب و نیز کاهش در فشار داخل چشمی هستیم. با توجه به این‌که شرایط حاکم بر بیهوشی (به‌استثنای تجویز میدازولام در گروه مطالعه به‌جای دارونما در گروه شاهد) یکسان بوده است، این تغییرات را تنها می‌توان به استفاده از میدازولام داخل وریدی در بیماران گروه مطالعه نسبت داد.

بر اساس نتایج این مطالعه (همچنان‌که برخی از مطالعات دیگر نیز مؤید یافته‌های ما هستند) درمی‌یابیم که تجویز

1- Carter

2- Virkkila

3- Ukra

داخل وریدی میدازولام ۵ دقیقه پیش از القای بیهوشی روش مفید و بی‌ضرری در کاهش فشار داخل چشم (IOP) بیماران است و می‌توان به راحتی از این روش در اعمال جراحی داخل چشمی استفاده کرد.

● References:

1. Miller Ronald D.: Anesthesia 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2176
2. Bebowitz PW., Core ME., Daniels AL., et al: Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg*, 1982, 61: 771
3. Kiefer, et al: The endocrine stress response after oral premedication with low-dose midazolam, *Eur J Ophthalmol* 1998, Oct-Dec, 8 (4): 239-45.
4. Miller Ronald D.: Anesthesia 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2176-2177
5. Kifer, et al: Oral low-dose midazolam as premedication for intraocular surgery. *Eur J Ophthalmol*, 1997 April-Jun, 7(2): 185-92
6. Ukra HS., et al: Effet of thiopentone and midazolam on intraocular pressure. *Middle East J Anesthesiol*, 1998, Oct, 9 (6): 491-504
7. Virkkila, et al: A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anesthesia*, 1994 Oct, 49 (10), 583-8.
8. Carter, et al: A randomized trial of the effect of midazolam on intraocular pressure. *J Glaucoma*, 1999, Jun: 8 (3), 204-7.
9. Virkkila, et al: Premedication for out patient cataract surgery, *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992, Aug, 36 (6): 559-63