



بررسی اثر ضد اضطرابی پیش‌داروی دیازپام رکتال با
میدازولام خوراکی در کودکان ۶-۲ ساله کاندیدای
عمل جراحی استرابیسم تحت بیهوشی عمومی

دکتر ولی‌الله حسنی

استاد گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مرجان فتحی

متخصص بیهوشی

دکتر اسدالله سعادت‌نیاکی

دانشیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Evaluation of anti anxiety effect of rectal diazepam as a premedication with oral midazolam on children who are undergoing eye surgery

Valiollah Hasani, MD

Marjan Fathi, MD

Asadollah Saadat-Niaki, MD

ABSTRACT

Background and Objective: The induction of anaesthesia for surgery is a stressful event for children and they have increased anxiety during the preoperative period. To treat pre-operative anxiety in children pharmacological methods (premedication) are used in combination with behavioral methods. The purpose of this investigation was to study the effect of rectal diazepam and oral midazolam to alleviate preoperative anxiety of children who are undergoing eye surgery.

Materials and methods: The study was designed and conducted as a double blinded randomized clinical trial. Children candidate correction eye surgery (2-6 years old) were enrolled and divided in two comparative groups randomly. In group 1, patients received rectal diazepam 0.5 mg/kg and in group 2, children received 0.5 mg/kg oral midazolam. Severity of anxiety and sedation score (Ramsay score) was recorded.

Results: 49 patients and 48 patients were enrolled in oral midazolam and rectal diazepam, respectively. Sedation score in patients received rectal was less than in patients received oral midazolam significantly ($p=0.031$). There was no significant difference between two groups according to anxiety score.

Conclusion: our finding showed that rectal diazepam could obtain sedative effect than oral midazolam.

Keywords: Rectal diazepam, Oral midazolam, Sedation, Children.

آزمون مان - ویتنی^۳ استفاده شد. در مورد متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۴۹ نفر در گروه میدازولام و ۴۸ نفر در گروه دیازپام جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می‌دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان آرام‌بخشی در گروه دیازپام رکتال قبل از القاء بیهوشی و اتاق ریکواری از میدازولام خوراکی بهتر بود ولی این میزان به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. با این حال در دو گروه دیازپام رکتال و میدازولام خوراکی میزان آرام‌بخشی نامناسب به میزان ۳۴٪ و ۳۹٪ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: هر چند مطالعه حاضر نشان داد که دیازپام رکتال در مقایسه با میدازولام خوراکی اثرات آرام‌بخشی بهتری به دست می‌دهد با این حال در دو گروه موارد قابل توجهی از عدم آرام‌بخشی مشاهده می‌شود که لازم است کنترل گردند.

کل واژگان: دیازپام رکتال، میدازولام خوراکی، آرام‌بخشی، کودکان.

مقدمه

کاهش اضطراب و ترس پیش از عمل جراحی در کودکان کاندیدای اعمال جراحی برای آمادگی جراحی ضروری است. اضطراب به عنوان احساس ترس و نگرانی با علائم حسی که نشانگر فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک است تعریف می‌گردد. برای بسیاری از بیماران، به ویژه اطفال، ترس و اضطراب تجربه شده قبل از یک مداخله تشخیصی-درمانی یا قبل از بیهوشی و جراحی می‌تواند تأثیرات منفی قابل توجه‌تری از خود مداخله باشد (۱).

چکیده

زمینه و هدف: ادارهٔ صحیح کودکان و نوزادان پیش از بیهوشی می‌تواند چالشی جدی برای متخصصان بیهوشی باشد. از آنجا که اضطراب جدایی از والدین می‌تواند کودک را دچار عوارض آتی پس از عمل جراحی سازد، کاهش آن از طریق رویکردهای رفتاری مناسب و یا تجویز پیش‌داروها ضروری است. در این مطالعه سعی شده است تا تجویز دو بنزودیازپین (دیازپام رکتال و میدازولام خوراکی) به صورت پیش‌دارو به منظور افزایش آرام‌بخشی کودک و کاهش اضطراب مورد مقایسه قرار گیرد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شدهٔ دو سوکور طراحی و اجرا شد. در این مطالعه نمونه‌ها از کودکان ۶-۲ ساله‌ای که کاندیدای عمل جراحی تصحیح استرابیسم در طول سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بوده و بستری و تحت بیهوشی قرار گرفته بودند، انتخاب شدند. کودکان پس از انطباق با معیارهای ورود و خروج در صورت رضایت والدین آنها وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی ساده در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. در گروه اول (گروه رکتال) دیازپام با دوز ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و در گروه دوم میدازولام خوراکی با دوز ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم استفاده شد. درجهٔ آرام‌بخشی بر اساس درجه‌بندی رامسی^۱ بعد از اینکه بیمار بیدار و به ریکواری منتقل شد ثبت گردید. در تجزیه و تحلیل داده‌ها، در صورت نرمال بودن توزیع داده‌های کمی برای مقایسه بین دو گروه از آزمون تست تی^۲ و در صورت عدم تبعیت، از

^۳ . Mann-Whitney

^۱ . Ramsay score

^۲ . t-test

و سپس ارزیابی دقیق بیماران از نظر درجات آرام‌بخشی بلافاصله قبل از القاء بیهوشی بعد از بیدار شدن، نقش این دو دارو با هم مقایسه شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور طراحی و اجرا شد. جمعیت مورد مطالعه شامل کلیه کودکان ۶-۲ ساله‌ای بود که به عنوان کاندیدای عمل جراحی تصحیح استرابیسم طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بستری و تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته بودند. نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت غیر تصادفی ساده در دسترس بود بدین معنی که کودکانی که منطبق با معیارهای ورود و خروج بودند در صورت رضایت والدین آنها وارد مطالعه می‌شدند و به صورت تصادفی ساده در دو گروه مورد مقایسه قرار می‌گرفتند. معیارهای ورود شامل کودکان ۶-۲ ساله با وضعیت ASA^۱ برابر با ۱ و ۲ بود که والدین آنها از ورود کودکان خود به مطالعه رضایت داشته باشند. در صورت سابقه مصرف داروهای آرام‌بخش و مخدر، وجود مشکلات راه هوایی و وجود عفونت راه هوایی فوقانی بیماران از مطالعه خارج می‌شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه از والدین کودکان، بیماران مورد مطالعه، به‌طور تصادفی در یکی از دو گروه مطالعه قرار گرفتند: گروه اول: کودکانی که رکتال دیازپام دریافت کردند. دوز مورد استفاده در این گروه دیازپام ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم ۰/۵ بود و گروه دوم: کودکانی که میدازولام خوراکی دریافت کردند. در این گروه دوز مورد استفاده میدازولام ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم بود.

تجویز پیش‌دارو ۲۰ دقیقه قبل از عمل جراحی در اتاق ریکاوری توسط دستیار بیهوشی که نقشی در گردآوری اطلاعات (بجز ثبت علائم حیاتی قبل از تجویز دارو نداشت) صورت می‌گرفت. در این مطالعه جراح، متخصص بیهوشی و نیز فردی که اطلاعات را در پرسشنامه ثبت می‌کرد از گروه‌بندی بیماران

جداسازی کودکان از والدینشان قبل از بردن به اتاق عمل از مشکلات مهم جراحی کودکان به شمار می‌رود (۱). جراحی و بیهوشی، استرس روحی و احساسی قابل توجهی را به والدین و فرزندان آنها وارد می‌کند که نتیجه آن تا مدت‌ها پس از گذشت تجربه بیمارستانی باقی می‌ماند و حتی در مواردی به صورت انواع فوبیا، واکنش‌های اضطرابی، هیستری یا کابوس‌های شبانه مداوم و نیز به صورت منفی‌گرایی بروز می‌کند (۲). روش‌های متفاوتی برای کاهش اضطراب ناشی از جداسازی کودکان و آرام‌بخشی برای انجام القاء بیهوشی معرفی شده است که به طور کلی می‌توان از آنها در دو گروه روش‌های فارماکولوژیک و غیر فارماکولوژیک نام برد. از مهم‌ترین عوامل غیر فارماکولوژیک، حمایت و نوازش کودکان توسط والدین است ولی این امر نمی‌تواند برای تخفیف ترس و هیجان قبل از جراحی در کودکان مؤثر باشد (۵-۳)؛ بنابراین پزشکان روش‌های فارماکولوژیک را در کنار روش‌های غیر فارماکولوژیک توصیه می‌کنند (۴).

در منابع مختلفی تصریح شده است که استفاده از داروهای گروه بنزودیازپین به عنوان پیش‌دارو در کاستن عوارض سایکولوژیک القاء بیهوشی که به ویژه در کودکان مهم است، مؤثر خواهد بود (۴-۳). تجویز این پیش‌داروها نیز از راه‌های مختلفی صورت می‌گیرد. با توجه به این که تجویز دیازپام رکتال نسبت به تجویز عضلانی یا وریدی آن بسیار آسان‌تر است و از طرفی عوارض احتمالی تزریق دردناک، سرکوب تنفسی احتمالی و نیز نیاز به پایش طولانی مدت از نظر آپنه تنفسی را ندارد، مورد توجه قرار گرفته است. در حال حاضر هنوز اختلاف نظرهای بسیاری در مورد بهترین راه استفاده از بنزودیازپین‌ها وجود دارد. میدازولام یک بنزودیازپین محلول در آب است که در مقایسه با دیازپام دو تا سه برابر از قدرت بیشتری برخوردار است، با این حال به نظر می‌رسد که استفاده رکتال دیازپام و افزایش سریع دسترسی زیستی به این ترکیب می‌تواند نتایج رضایت‌بخشی را در مورد ایجاد آرام‌بخشی در کودکان در بر داشته باشد (۷-۶). در این مطالعه سعی شده است تا با تجویز دیازپام به صورت رکتال و میدازولام خوراکی به عنوان پیش‌دارو

¹ . American Society of Anesthesiologists

بیمار بیدار شده و به ریکاوری منتقل می‌شد. ثبت می‌گردید. میانگین زمانی که شرایط ترخیص از ریکاوری در کودک مهیا شد نیز در پرونده بیمار ثبت می‌شد.

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 13 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نمایش داده شده است. در صورت نرمال بودن توزیع داده‌های کمی برای مقایسه بین دو گروه از آزمون تست تی و در صورت عدم تبعیت، از آزمون مان - ویتنی استفاده شد. در مورد متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۴۹ نفر در گروه میدازولام و ۴۸ نفر در گروه دیازپام مطالعه را تکمیل کردند. در جدول شماره ۱ مشخصات دموگرافیک و بالینی اولیه بیماران آورده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود بیشتر بیماران مورد بررسی در دو گروه را دختران تشکیل می‌دادند. توزیع جنسی در دو گروه مورد مقایسه به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری ندارد ($p=0/545$). همچنین متوسط سنی در دو گروه در حدود چهار سال است که به لحاظ آماری دو گروه میدازولام خوراکی و دیازپام رکتال اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند ($p=0/322$). توزیع وزن کودکان نیز در دو گروه به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری ندارد. متوسط زمان عمل جراحی در دو گروه در حدود ۱/۵ ساعت بود که به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نمی‌شود ($p=0/786$) (جدول شماره ۱). همچنین مدت زمان ورود به ریکاوری تا ترخیص از ریکاوری در دو گروه کمتر از ۲۰ دقیقه بود و به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نمی‌شود ($p=0/278$) (جدول شماره ۱).

در جدول شماره ۲ امتیاز آرام‌بخشی کودکان (بر اساس درجه‌بندی رامسی) به تفکیک در دو گروه میدازولام خوراکی و دیازپام رکتال قبل از انجام القاء

اطلاعی نداشتند. سپس میزان اضطراب کودک بعد از اینکه به اتاق عمل انتقال داده شده و از والدین جدا می‌شدند و بعد از بیهوشی در اتاق ریکاوری توسط مشاهده‌گری که از نوع پیش‌دارو اطلاع نداشت ارزیابی می‌گردید. برای ارزیابی درجه آرام‌بخشی از مقیاس شش‌تایی درجه‌بندی رامسی استفاده شد و برای پیشگیری از ایجاد تورش (چون اضطراب و آرام‌بخشی متغیرهای کیفی هستند) تمامی بررسی‌ها توسط یک نفر که بی‌اطلاع از داده‌های تجویز شده بود انجام می‌شد. در اتاق عمل هیچ‌گونه تحریک دردناکی بر کودک وارد نمی‌شد و ماسک بیهوشی روی صورتش قرار داده می‌شد. اگر درجه آرام‌بخشی در حدی بود که امکان گرفتن لاین وریدی از کودک وجود داشت القاء بیهوشی به روش استاندارد با نسدونال و آتراکوریوم انجام می‌شد و گرنه القاء بیهوشی با استنشاق گاز سووفلوران و به صورت افزایش تدریجی در اکسیژن صورت می‌گرفت. سپس یک کانول ورید محیطی برقرار می‌شد. آنگاه به بیماران ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم نسدونال و ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم آتراکوریوم تزریق می‌شد. ۳ دقیقه پس از رسیدن به عمق بیهوشی کافی بیمار با لوله تراشه با اندازه مناسب لوله‌گذاری می‌گردید. تهویه مکانیکی با حجم جاری ۱۰ سی‌سی / کیلوگرم و تعداد تنفس ۱۴ / دقیقه و نسبت زمان دم به بازدم یک به دو برقرار خواهد شد. کفایت تهویه توسط دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی و POM بررسی می‌شد. برای نگه‌داری بیهوشی از ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه پروپوفول استفاده می‌شد. آتراکوریوم ۰/۲ میلی‌گرم / کیلوگرم برای مداوم شلی عضلانی و با فواصل حداقل ۰/۵ ساعت تزریق می‌شد. فنتانیل نیز در صورت نیاز به میزان ۱ میکروگرم / کیلوگرم تزریق شد. در حین جراحی برای بچه از سرم یک‌سوم / دو سوم استفاده می‌شد. مایع مورد نیاز محاسبه و تزریق می‌شد. در پایان عمل جراحی دارو تزریق می‌شد و بعد از بازگشت تنفس با استفاده از نئوستگمین با دوز ۰/۰۴ میلی‌گرم / کیلوگرم و آتروپین با دوز ۰/۲ میلی‌گرم / کیلوگرم ریورس می‌شد. بعد از بازگشت رفلکس گگ در زمان مناسب لوله تراشه خارج می‌شد. شدت آرام‌بخشی بعد از اینکه

بررسی اثر ضد اضطرابی پیش‌داروی دیازپام رکتال با...

همان‌گونه که مشاهده می‌شود در گروه کودکانی که دیازپام رکتال دریافت کرده‌اند ۹۳٪ از آنها (۴۵ نفر) شدت آرام‌بخشی برابر (یا بیشتر از) ۲ دارند. این در حالی است که این میزان در گروه میدازولام خوراکی ۸۲٪ (۴۲ نفر) است. همچنین در گروه دیازپام خوراکی در اتاق ریکاوری ۲ کودک (۳٪) شدت آرام‌بخشی آنها در حد ۵ است، این در حالی است که بیشترین شدت آرام‌بخشی در بیمارانی که میدازولام خوراکی دریافت کرده بودند ۲ نفر (۴٪) بود. به لحاظ آماری اختلاف مشاهده شده معنی‌دار نیست (p=۰/۲۳۹).

بیهوشی مشاهده می‌شود. همان‌گونه که مشاهده می‌شود در گروه دیازپام رکتال ۶۶٪ از کودکان از لحاظ آرام‌بخشی امتیاز برابر ۲ (آرام و همکاری خوب) و بیشتر را دارند. این در حالی است که این میزان در گروه میدازولام خوراکی ۶۱٪ است. از طرفی دیگر در گروه دیازپام رکتال ۷ کودک (۱۵٪) شدت آرام‌بخشی شدیدی معادل ۵ را دارند در حالی که بیشترین شدت آرام‌بخشی مشاهده شده در کودکانی که میدازولام خوراکی دریافت کرده‌اند برابر با ۳ (۸٪) است. به لحاظ آماری اختلاف مشاهده شده معنی‌دار نیست (p=۰/۱۳۶). همچنین در جدول شماره ۲ شدت آرام‌بخشی کودکان در اتاق ریکاوری آورده شده است.

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک و جراحی کودکان مورد مطالعه

p-value	میدازولام خوراکی (تعداد= ۴۹)	دیازپام رکتال (تعداد= ۴۸)	
۰/۵۴۵	۲۱ (۴۳٪)	۱۸ (۳۸٪)	جنس پسر، فراوانی (%)
۰/۳۳۲	۴/۲±۱/۷	۴/۲±۱/۵	سن، سال (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۴۸۸	۱۸/۶±۵/۹	۱۹/۴±۴/۵	وزن، به کیلوگرم (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۷۸۶	۱/۵±۰/۴	۱/۵±۰/۳	مدت زمان عمل جراحی، ساعت (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۲۷۸	۱۸/۸±۴/۵	۱۹/۹±۴/۶	مدت زمان ریکاوری، دقیقه (میانگین ± انحراف معیار)

جدول شماره ۲: وضعیت آرام‌بخشی کودکان طی انجام مطالعه

p-value	میدازولام خوراکی (تعداد = ۴۹)	دیازپام رکتال (تعداد = ۴۸)	
۰/۱۳۶			بیش از القاء، (%)
	۱۹ (۳۹٪)	۱۶ (۳۴٪)	۱
	۲۶ (۵۳٪)	۱۹ (۳۹٪)	۲
	۴ (۸٪)	۶ (۱۲٪)	۳
	-	۷ (۱۵٪)	۵
۰/۲۳۹			در اتاق ریکاوری، (%)
	۹ (۱۸٪)	۳ (۷٪)	۱
	۳۸ (۷۸٪)	۴۳ (۹۰٪)	۲
	۲ (۴٪)	-	۳
	-	۲ (۳٪)	۵

بحث

در مطالعه حاضر سعی شد اثربخشی دو بنزودیازپین متفاوت از دو طریق شایع مصرف هریک از آنها (میدازولام خوراکی و دیازپام رکتال) در کاهش اضطراب و ترس پیش از عمل جراحی چشم در کودکان مورد بررسی قرار گیرد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که دیازپام رکتال در مقایسه با میدازولام خوراکی کمی میزان شدت آرام‌بخشی را در هر دو مرحله قبل از القاء و در اتاق ریکاوری به دست می‌دهد، هرچند این افزایش به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. از طرفی دیگر مشاهده شده که مقادیر شدید آرام‌بخشی (امتیاز ۵ رامسی) در گروه بیمارانی که دیازپام رکتال دریافت کردند وجود دارد، این در حالی است که در گروه میدازولام خوراکی بیشتر شدت آرام‌بخشی مشاهده شده در حد متوسط (امتیاز ۳ رامسی) بود.

کاهش اضطراب و ترس پیش از عمل جراحی در کودکان کاندیدای اعمال جراحی برای آمادگی جراحی ضروری است. جداسازی کودکان از والدینشان قبل از بردن به اتاق عمل از مشکلات مهم جراحی کودکان به شمار می‌رود (۱). علاوه بر آن، اضطراب می‌تواند روند ترمیم پس از عمل جراحی را - به دلیل تأثیر نامطلوب بر روی ذهن کودک - تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین کاهش اضطراب یک وظیفه اصلی متخصص بیهوشی در ویزیت قبل از جراحی کودک به شمار می‌رود. استراتژی‌های متعدد درمانی شامل استفاده از داروها یا روش‌های غیر دارویی بدین منظور مورد استفاده قرار گرفته است (۳-۵). اگرچه روش‌های غیر دارویی و برنامه صوتی تصویری در کاهش اضطراب کودکان مؤثراند اما کافی نیستند و لازم است از داروها در این راستا کمک گرفته شود. در میان این داروها، بنزودیازپین‌ها به طور شایع به عنوان پیش‌دارو در کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۶). میدازولام یک داروی محلول در آب است و می‌توان آن را به صورت خوراکی، داخل وریدی، داخل عضلانی، زیر زبانی، داخل بینی، و یا به صورت رکتال مورد استفاده قرار داد (۸). اگرچه دیازپام یک بنزودیازپین محلول در چربی به شمار می‌رود اما می‌توان از آن به صورت

خوراکی، داخلی وریدی و عضلانی و به صورت رکتال استفاده کرد. آنچه در تجویز پیش‌دارو در کودکان از اهمیت بسزایی برخوردار است استفاده از روشی است که مطمئن بوده و در صورت استفاده از دوز مناسب آن، آرام‌بخشی کافی به دست آید. مشکل عمده در استفاده از میدازولام، طعم تلخ آن است که موجب عدم تمایل کودکان به خوردن آن می‌شود. دسترسی حیاتی میدازولام خوراکی در حدود ۳۶٪ است (۷۱-۹٪) (۸). اگرچه این تنوع زیاد بیشتر در مورد روش‌های خوراکی میدازولام گزارش شده است، ممکن است افزودن میدازولام به آب میوه یا تجویز شربت آن (به منظور بهبود مزه و مصرف بهتر توسط کودکان) در این مورد به عنوان یک عامل مخدوش کننده در نظر گرفته شود (۸). با این حال در مطالعه حاضر به دلیل عدم دسترسی به این ترکیبات، میدازولام مورد استفاده، ترکیب آماده شده در آمپول‌های میدازولام بود که همراه با آب میوه به کودکان داده می‌شد. دیازپام نیز بیشتر به صورت رکتال مصرف می‌شود که در این مطالعه نیز به صورت رکتال از آن استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از دیازپام رکتال نتایج بهتری از میدازولام خوراکی به دست می‌دهد. براساس جستجوی ما، تاکنون مطالعه‌ای که همزمان دیازپام رکتال را با میدازولام خوراکی مقایسه کند به دست نیامده است، با این حال به نظر می‌رسد در صورت تجویز میدازولام به صورت رکتال نتایج بهتری از دیازپام رکتال ایجاد کند چرا که به لحاظ قدرت اثر، اثرات آرام‌بخشی میدازولام ۲ تا ۳ برابر بیشتر از دیازپام است. یکی از دلایل احتمالی برای ضعیف‌تر بودن پاسخ میدازولام خوراکی در مقایسه با دیازپام رکتال در مطالعه حاضر، شاید استفاده از ترکیب میدازولام آماده شده برای تزریق به منظور استفاده خوراکی از آن باشد که می‌تواند سطح دسترسی کمتری را در بیمار ایجاد کند. بر اساس مطالعات انجام شده، افزودنی‌ها موجب تغییر در اسیدیتته و جذب دارو در بدن می‌شوند؛ بنابراین باید بتوان مشخص کرد که کدام روش مصرف می‌تواند سطح دسترسی بهتری در بیماران ایجاد کند (۹).

رکتال مؤثر باشد و ديازپام رکتال می‌تواند نتایج قابل اعتمادتری در ایجاد آرام‌بخشی مناسب به دست دهد؛ بنابراین پیشنهاد می‌گردد که میدازولام خوراکی با استفاده از طعم مناسب که برای کودکان در همه گروه‌های سنی جذاب و قابل قبول باشد تهیه گردد با این دیدگاه که خصوصیات جذب دارو تحت تأثیر ظاهر آن نگردد. در مورد ديازپام خوراکی نیز در کودکان بیدار قبول آن مشکل و همکاری کودک کمتر است و ممکن است در نوع شربت میدازولام نوع همکاری و جذب دارو را تسهیل کند.

REFERENCES

- 1) Krauss B, Green SM. **Procedural sedation and analgesia in children.** Lancet 2006; 367:766–780.
- 2) Shavit I, Keidan I, Augarten A. **The practice of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department.** Eur J Emerg Med 2006; 13:270–275.
- 3) American Society of Anesthesiologists. **Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on sedation and analgesia by nonanesthesiologists.** Anesthesiology 2002; 96:1004–1017.
- 4) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. **Guidelines for maintaining and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update.** Pediatrics 2006; 118:2587–2602.
- 5) Anderson K, Weismann S. **Non pharmacologic methods of analgesia and sedation.** Clin Pediatr Emerg Med 2007; 8:24–28.
- 6) Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivutza DM, et al. **Trends in the practice of parental presence during induction of anesthesia and the use of preoperative sedation premedication in the United States, 1995–2000: results of a follow-up national survey.** Anesth Analg 2004; 98:1252–1259.
- 7) Levine M, Spahr-Schopfer I, Hartley E, MacPherson B. **Oral midazolam premedication in children: the minimum time interval for separation from parents.** Can J Anaesth 1993; 40:726–729.
- 8) Bozkurt P. **Premedication of the pediatric patient–anesthesia for the uncooperative child.** Paediatric Anaesthesia 2007; 20(3): 211–215.
- 9) Marshall J, Rodarte A, Blumer J. **Pediatric pharmacodynamics of midazolam oral syrup.** J Clin Pharmacol 2000; 40:578–589.
- 10) Kim H, Yoon YJ, Shon, et al. **Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity.** Drug Metab Dispos 2006; 34:521–523.
- 11) Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. **Midazolam: pharmacology and uses.** Anesthesiology 1985;62:310-324.

چندین آب میوه مانند آب گریپ فروت، آب انگور و... اثرات مهارى بر روی CYP3A دارند که موجب کاتالیز میدازولام ۱-هیدورکسیلاسیون می‌شود (۱۰). آزمایشگاه‌های روشه یک نوع شربت میدازولام آماده را به این منظور به صورت تجاری تولید کردند (۱۹۹۸) که مزه مطبوعی داشته و اسیدیته آن از میدازولام تزریقی داخل وریدی کمتر است که این خود منجر به بهبود دسترسی حیاتی آن می‌گردد. فرمولاسیون خوراکی موجب می‌شود که از تهیه فرمولاسیون‌های غیر استاندارد و نامشخص که می‌توانند تا حد زیادی دسترسی حیاتی دارو را مختل سازند پیشگیری شود (۹). تجویز به صورت داخل عضلانی به علت دردناک بودن به ندرت در بچه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما استفاده از راه خوراکی در مورد میدازولام در این گروه کاربرد بسیاری دارد. در این روش تأثیر داروها پس از گذشت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه آغاز می‌شود و به علت وجود پس‌تأثیر نخست^۱ کبدی، میزان متابولیسم و در نتیجه تأثیر داروها غیر قابل پیش‌بینی و معمولاً پایین است (۱۱).

در مقایسه با میدازولام، ديازپام یک بنزودیازپین محلول در چربی به شمار می‌رود، با این حال همانند میدازولام، ديازپام را می‌توان به صورت خوراکی، داخل وریدی و عضلانی و یا به صورت رکتال مورد استفاده قرار داد. بر اساس مطالعات انجام شده، به نظر می‌رسد که استفاده از این ترکیبات به صورت رکتال در کودکان ارجح باشد چرا که تجویز آنها آسان بوده و جذب مؤثرتر و بهتری به دست می‌دهند. علاوه بر آن به دلیل مزه تلخ و بد بنزودیازپین‌ها استفاده رکتال از آنها بیشتر مورد توجه قرار گرفته است (۸). در حال حاضر استفاده از ديازپام به صورت رکتال به ویژه در کودکان سنین پیش‌دبستانی توصیه شده است.

یافته‌های این مطالعه نشان داد با توجه به اینکه در ایران هنوز ترکیب میدازولام خوراکی مناسب وجود ندارد صرف مصرف خوراکی آمپول‌های میدازولام به همراه آب میوه نمی‌تواند در مقایسه با ترکیب ديازپام

¹ . first pass effect