

آیا افزودن میدازولام به بوپیواکائین در بی‌حسی داخل نخاعی، می‌تواند در کاهش درد بعد از عمل جراحی سزارین مؤثر باشد؟

دکتر فرهاد صفری

استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

دکتر کامران متقی

استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

دکتر سعید مالک

استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

دکتر مسیح ابراهیمی

استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم

دکتر علیرضا اژداری

متخصص بیهوشی

Evaluation of effect of midazolam added to bupivacaine on postoperative pain in cesarean section

Farhad Safari, MD

Kamran Mottaghi, MD

Saeed Malek, MD

Masih Ebrahimi, MD

Ali-Reza Azhdari, MD

ABSTRACT

Introduction: Regional anesthesia is the preferred technique for cesarean section. In this regard spinal anesthesia with bupivacaine is the most prevalent, but this method has only 2 to 2.5 hours duration of analgesia, therefore different additives has been used in order to prolong its analgesic duration. In this study efficacy of Midazolam, added to bupivacaine, studied on postoperative pain.

Material and Methods: This study was a double blinded clinical trial on 54 parturients with ASA I , II candidate for elective cesarean section .

The parturients assigned into two groups: 27 in each one. Before spinal anesthesia, 1000 ml ringer solution infused, then spinal anesthesia was done in sitting position through L3-L4 or L4-L5.

Bupivacaine group (B), received 3 ml of 0.5% bupivacaine, and bupivacaine + midazolam group (BM), received 3ml of 0.5% bupivacaine + 0.4 ml of midazolam (2mg). Hemodynamic status including systolic, diastolic, and mean arterial pressure and heart rate were measured each 2 minute post spinal until child bearing, then every 15 minute till 30 minutes and finally every 1 hour for 5 hours. Pain score measured by numerical analog pain score (NAS) during postoperative period every hour for 5 hours. The data analysis was done by t-test.

Results: There was no significant difference between two groups concerning demographic data and length of operation. Systolic blood pressure at 4th and sixth minute, third hour and fourth hour; diastolic blood pressure at second and third hours; and heart rate at fourth minute until fifth hour was significantly lower in BM group compared with B group. Mean arterial blood pressure showed decrement within both groups yet were not significant in comparison with the base line. Both groups were painless during first two postoperative hours, while BM group had less pain score in third hour ($p < 0.05$); moreover, BM had less pain score at fourth and fifth postoperative hours, it was not statistically significant. ($P > 0.05$)

Conclusion: Addition of midazolam to bupivacaine in spinal anesthesia was effective in lowering the pain score during first postoperative hour and is recommended.

Key Words : Cesarean, Spinal anesthesia, Pain, Bupivacaine, Midazolam.

مقدمه: روش‌های بیهوشی ناحیه‌ای برای عمل جراحی سزارین از شایع‌ترین روش‌های بیهوشی است و اغلب بر روش‌های دیگر ترجیح داده می‌شود. استفاده از روش بیهوشی داخل نخاعی با بوپیواکائین روش شایعی در این مورد محسوب می‌گردد. به دلیل بی‌دردی ۲-۲/۵ ساعته بوپیواکائین، از افزودنی‌های متفاوتی برای طولانی کردن مدت بی‌دردی پس از عمل جراحی در روش داخل نخاعی استفاده شده است. در این مطالعه تأثیر افزودن میدازولام به بوپیواکائین بر روی وضعیت همودینامیک و بی‌دردی پس از عمل جراحی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور بود که بر روی ۵۴ بیمار کاندید جراحی سزارین الکتیو و ASA¹ ۱ و ۲ انجام گردید. بیماران به ۲ گروه ۲۷ نفره تقسیم شدند. پس از دریافت یک لیتر سرم رینگر، بیهوشی داخل نخاعی در وضعیت نشسته از طریق فضای L₃-L₄ یا L₄-L₅ انجام شد. گروه اول بوپیواکائین ۰/۵٪، ۳ میلی لیتر (۱۵ میلی گرم) و در گروه دوم به همراه بوپیواکائین ۰/۵٪، ۳ میلی لیتر (۱۵ میلی گرم)، ۲ میلی گرم میدازولام بدون ماده نگه‌دارنده اضافه گردید. وضعیت همودینامیک بیماران شامل فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی، ضربان قلب پس از بیهوشی داخل نخاعی هر ۲ دقیقه تا زمان خروج نوزاد و پس از آن در زمان‌های تعیین شده چک گردید. از ساعت یک تا ساعت ۵ میزان درد بیماران بر اساس مقیاس عددی درد^۲ مورد بررسی قرار گرفت و ثبت گردید. داده‌ها توسط تست تی^۳ مورد تحلیل قرار گرفت.

نتایج: یافته‌های دموگرافیک و طول مدت جراحی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند. فشار خون سیستولیک پس از بی‌حسی داخل نخاعی در ۴ و ۶ پس از بی‌حسی داخل نخاعی و ساعت سوم و چهارم، و فشار خون دیاستولیک در ساعت دوم و سوم پس از بی‌حسی داخل نخاعی در گروه بوپیواکائین + میدازولام به صورت معنی‌داری پایین‌تر بود. ضربان قلب پس از بی‌حسی داخل نخاعی از دقیقه ۴ تا ساعت پنجم تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد که در گروه بوپیواکائین + میدازولام پایین‌تر بود. فشار متوسط شریانی در هر دو گروه پس از بی‌حسی داخل نخاعی کاهش داشت ولی نسبت به فشار متوسط شریانی پایه تفاوت معنی‌داری نداشت. در هر دو گروه بیماران در ساعت اول و دوم درد نداشتند و در ساعت سوم به صورت معنی‌داری در گروه بوپیواکائین + میدازولام، میانگین عدد نمره درد پایین‌تر بود ($p < 0/05$). در ساعت چهارم و پنجم اگرچه در این گروه میانگین نمره درد پایین‌تر بود ولی از نظر آماری معنادار نبود ($p < 0/05$).

بحث: افزودن میدازولام به بوپیواکائین در بیهوشی داخل نخاعی می‌تواند در کاهش درد پس از جراحی سزارین مؤثر باشد و قابل توصیه است.

کلواژگان: سزارین، داخل نخاعی، درد، بوپیواکائین، میدازولام

¹ . American Society of Anesthesiologists

² . Numerical Analog Pain Score (= NAS)

³ . t-test

کمتر از ۳۶ هفته)، بیماران از مطالعه حذف می‌شدند. بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۲۷ نفره تقسیم شدند. پس از برقراری راه وریدی برای کلیه بیماران یک لیتر سرم رینگر قبل از بی‌حسی داخل نخاعی تجویز شد. بیهوشی داخل نخاعی برای تمام بیماران در موقعیت نشسته و توسط یک متخصص بیهوشی از طریق فضای L_3-L_4 یا L_4-L_5 با استفاده از سوزن داخل نخاعی کاتینگ^۱ شماره ۲۵ انجام شد. بیمارانی که سطح حسی آنان بالاتر از T_4 یا پایین‌تر از T_6 بود از مطالعه حذف شدند. برای گروه اول ۳ میلی‌لیتر بوپیواکائین ۰/۵٪ (۱۵ میلی‌گرم) و گروه دوم به همراه بوپیواکائین ۲ میلی‌گرم میدازولام بدون ماده نگه‌دارنده جهت بیهوشی داخل نخاعی تجویز گردید. داروها توسط دستیار بیهوشی در سرنگ آماده می‌شد که در گروه اول ۰/۴ میلی‌لیتر آب مقطر و در گروه دوم ۰/۴ میلی‌لیتر میدازولام معادل ۲ میلی‌لیتر که به بوپیواکائین اضافه گردید. متخصص بیهوشی انجام دهنده بی‌حسی داخل نخاعی از محتوای سرنگ اطلاعی نداشت. پس از انجام بیهوشی داخل نخاعی بیمار در وضعیت سوپاین قرار گرفت. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب هر ۲ دقیقه تا خروج نوزاد و سپس هر ۱۵ دقیقه تا ختم عمل جراحی اندازه‌گیری و ثبت شد. درد بیماران توسط مقیاس عددی درد هر یک ساعت تا ۵ ساعت پس از عمل جراحی اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار spss و رسیون ۱۶ و با استفاده از تست تی و تست تی جفتی^۲ تحلیل شد.

نتایج

در یافته‌های دموگرافیک شامل سن، وزن، قد و طول مدت جراحی، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول شماره ۱). فشار خون‌های سیستولیک و دیاستولیک، ضربان قلب پایه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول شماره ۲). فشار خون سیستولیک در دقیقه ۴ در گروه یک ۱۱۴/۸۱ و در گروه دوم ۱۲۱/۶۶ میلی‌متر جیوه

^۱. cutting

^۲. paired T-test

بیهوشی عمومی برای سزارین با عوارض و مرگ و میر بیشتری نسبت به تکنیک‌های بیهوشی ناحیه‌ای همراه است (۱)؛ بنابراین زمانی که خطرات و منافع مادر و جنین در نظر گرفته می‌شود، بیهوشی ناحیه‌ای برای سزارین ترجیح داده می‌شود. همچنین مؤثر بودن بیهوشی داخل نخاعی و اپیدورال برای جراحی سزارین نشان داده شده است (۲ و ۳) و تمایل به استفاده از بیهوشی داخل نخاعی برای سزارین (۴) به دلیل سادگی و بلوک مؤثر از ارجحیت بیشتری برخوردار است (۲). بیهوشی داخل نخاعی با بوپیواکائین روش شایعی در جراحی سزارین محسوب می‌شود ولی به هر حال مدت ایجاد بی‌دردی با آن محدود است؛ لذا از افزودنی‌های متفاوتی مانند اپی‌نفرین، مخدرها، آگونیست‌های آلفا۱-آدرنرژیک، نئوستیگمین و میدا-زولام برای طولانی کردن مدت بی‌دردی پس از عمل جراحی در بیهوشی داخل نخاعی استفاده شده است (۵). اثرات ضد درد میدازولام اینتراتکال در حیوانات آزمایشگاهی (۶ و ۷) و انسان نشان داده شده است (۸-۱۱).

حفظ ثبات همودینامیک در کنار افزایش زمان بی‌دردی بیهوشی داخل نخاعی در جراحی سزارین نسبت به جراحی‌های دیگر به دلیل اهمیت پیشگیری از عوارض در مادر و نوزاد از اهمیت بیشتری برخوردار است. در این مطالعه ما به بررسی تأثیر افزودن میدازولام به بوپیواکائین بر روی وضعیت همودینامیک و بی‌دردی پس از عمل جراحی سزارین پرداختیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دو سوکور بود که در سال ۱۳۸۷ بر روی ۵۴ بیمار کاندید عمل جراحی سزارین الکتیو با ASA کلاس ۱ و ۲ انجام شد. تعداد نمونه بر اساس نظر متخصص آمار و فرمول، ۵۴ نفر تعیین گردید. در صورت وجود سابقه پرفشاری خون، مصرف داروی مخدر، داروی مسکن یا عدم رضایت بیمار به انجام بی‌حسی داخل نخاعی و نارس بودن نوزاد (سن حاملگی

تفاوت معنی‌داری داشت که در گروه دوم (بوپیواکائین + میدازولام پایین‌تر بوده است). ضربان قلب در گروه بوپیواکائین + میدازولام از دقیقه ۴ تا ساعت ۵ پس از انجام بی‌حسی داخل نخاعی کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0/05$).

($p = 0/087$) و در دقیقه ۶ در گروه یک ۱۱۵/۵۵ میلی‌متر جیوه و در گروه دوم ۱۲۳/۷۰ میلی‌متر جیوه ($P = 0/033$) تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان می‌دهد که در گروه دریافت‌کننده بوپیواکائین و میدازولام این فشار پایین‌تر بوده است. همچنین فشار خون سیستولیک در ساعت سوم ($p = 0/001$) و ساعت چهارم ($p = 0/03$)

جدول شماره ۱: مشخصات بیماران و طول مدت جراحی

متغیر	گروه	بوپیواکائین + میدازولام
سن	۲۵/۳±۳/۲	۲۴/۸±۵/۳
وزن	۵۵/۵±۶/۷	۵۶/۲±۴/۸
قد	۱۵۸/۵±۵/۲	۱۵۹/۲±۴/۶
طول مدت جراحی	۶۹/۲±۹/۷	۶۷/۴±۷/۴

جدول شماره ۲: مقایسه فشار خون‌های سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی و ضربان قلب

متغیر	فشار خون سیستولیک		فشار خون دیاستولیک		میانگین فشار خون شریانی		ضربان قلب	
	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۱	گروه ۲
پایه	۱۲۲±۲۱/۶	۱۲۳/۷±۱۳/۳	۶۹/۴±۷/۷	۷۰/۳±۹/۸	۸۷/۲±۷/۸	۸۸/۱±۱۰/۵	۱۰۱/۵±۲۳/۷	۱۰۴/۴±۲۱/۷
دقیقه ۲	۱۲۰±۱۲/۵	۱۱۸/۵±۱۲/۴	۶۸/۹±۷/۸	۸۳/۷±۸/۷	۸۵/۹±۸/۵	۹۵/۳±۵/۵	۱۰۴/۹±۲۰/۵	۹۸/۳±۱۹/۸
دقیقه ۴	۱۲۱/۶±۱۴	۱۱۴/۸±۱۴/۷	۶۷/۹±۸/۸	۶۴/۲±۱۰	۸۵/۵±۸/۴	۸۱/۱±۱۰/۹	۱۰۸/۲±۱۶/۸	۱۰۲/۲±۱۶/۸
دقیقه ۶	۱۰۹/۲±۲۱/۲	۹۳/۳±۱۷/۴	۶۹/۲±۸/۲	۶۵/۵±۸/۳	۸۷/۴±۹/۴	۸۲/۲±۹	۱۰۹/۲±۲۱/۲	۹۶/۳±۱۸/۴
زایمان	۱۲۲/۶±۴۱/۴	۱۱۹/۴±۱۱/۱	۶۸/۳±۵/۴	۶۶/۸±۷/۸	۸۶/۴±۷/۸	۸۴/۳±۸/۴	۱۰۹/۵±۲۱/۳	۹۴/۳±۱۷/۹
دقیقه ۱۵	۱۱۵/۲±۱۴/۹	۱۱۴±۱۱/۸	۶۷±۷/۲	۶۴/۶±۶/۲	۸۳/۱±۹	۸۱/۱±۶/۹	۱۱۸/۶±۱۲/۳	۹۴/۲±۱۴/۴
دقیقه ۳۰	۱۱۶/۱±۳۱/۳	۱۱۸/۸±۱۵/۵	۶۵±۶/۶	۶۶/۳±۹/۴	۸۲±۷/۸	۸۱/۴±۷/۱	۹۷/۸±۱۳/۴	۹۱/۶±۱۴/۴
ساعت ۱	۱۱۶/۶±۱۱/۳	۱۱۲/۸±۱۰/۷	۶۷/۲±۶	۶۳/۵±۵/۸	۸۳/۷±۶/۹	۷۹/۳±۶/۵	۹۶/۸±۶/۲	۹۲/۵±۵/۸
ساعت ۲	۱۱۷/۴±۱۱/۲	۱۱۰/۹±۹/۶	۶۶/۸±۵/۴	۶۱/۳±۶/۵	۸۱/۴±۴	۷۹/۳±۳/۶	۹۶/۳±۶/۲	۹۳/۶±۵/۲
ساعت ۳	۱۲۱/۶±۱۱/۲	۱۱۱/۶±۹/۵	۶۹/۴±۷/۲	۶۲/۲±۶/۷	۸۰/۲±۳/۸	۷۸/۷±۴/۶	۹۴/۶±۳/۷	۹۱/۸±۴/۲
ساعت ۴	۱۲۳/۹±۱۱/۸	۱۲۷/۹±۷/۶	۷۳/۱±۷/۳	۷۰/۹±۶	۸۲/۶±۵/۳	۸۰/۴±۴/۸	۹۵/۳±۴/۵	۹۲/۷±۳/۴
ساعت ۵	۱۲۰/۲±۱۰/۳	۱۱۷/۶±۸	۶۵/۷±۵/۸	۶۳/۳±۶/۳	۸۳/۴±۴/۲	۸۱/۶±۳/۲	۹۴/۷±۳/۴	۹۲/۶±۴/۱

گروه ۱: بدون میدازولام گروه ۲: همراه میدازولام

ساعت ۵	ساعت ۴	ساعت ۳	ساعت ۲	ساعت ۱	
۲/۵±۰/۵	۶±۰/۷	۲/۶±۰/۷	۰	۰	گروه بوپیواکائین
۲/۴±۰/۴	۵/۵±۵/۸	۰/۵±۰/۹	۰	۰	گروه بوپیواکائین و میدازولام

اطفال (۱۴) ارزیابی شده است. بارتا^۳ و همکاران (۱۵) افزایش بی‌دردی پس از عمل جراحی بر اثر افزودن میدازولام به بوپیواکائین در آرتروسکوپی زانو را نیز مورد بررسی قرار دادند. کیم^۴ و لی^۵ (۱۱) نیز تأثیر میدازولام بر افزودن زمان بی‌دردی پس از عمل جراحی هموروئید به روش بی‌حسی داخل نخاعی با بوپیواکائین را نشان دادند.

برخی در مطالعات حیوانی اثرات نوروتوکسیک میدازولام اینتراتکال را گزارش دادند که پس از بررسی‌های تکمیلی مشخص گردید که این عارضه ناشی از ماده نگه‌دارنده سولفات بوده و نه بر اثر استفاده از داروی میدازولام (۲). مطالعات انجام شده دیگر نیز نوروتوکسیستی ناشی از میدازولام را گزارش نداده‌اند (۱۸-۳). ما در مطالعه خود از میدازولام بدون ماده نگه‌دارنده استفاده کردیم و هیچ موردی نوروتوکسیستی را مشاهده نکردیم.

محل اصلی اثر عملکرد بنزودیازپین‌ها گیرنده‌های GABA پره‌سیناپتیک در شاخ خلفی طناب نخاعی است (۱۶-۱۷) ولی بی‌دردی به وسیله تأثیر آگونیست بر گیرنده‌های مخدری دلتا و کاپا در طناب نخاعی اعمال می‌شود (۱۸-۱۹).

فشار خون‌های سیستمیک و دیاستولیک و ضربان قلب با افزودن میدازولام اینتراتکال به بوپیواکائین کاهش معنی‌داری در بعضی از زمان‌های اندازه‌گیری پیدا کردند که می‌تواند به علت اثرات آرام‌بخشی و احتمالاً اثرات تجمع با بوپیواکائین باشد. پایین بودن فشار سیستمیک و دیاستولیک در ساعت دوم، سوم و چهارم در گروه بوپیواکائین و میدازولام احتمالاً به علت کنترل بهتر درد در این گروه از بیماران بوده که نیاز به

فشار خون متوسط شریانی نیز در هر دو گروه پس از بی‌حسی داخل نخاعی کاهش داشت که نسبت به فشار متوسط شریانی پایه معنی‌دار نبود.

هر دو گروه در ساعت اول و دوم پس از بی‌حسی داخل نخاعی بی‌درد بودند و میانگین نمره درد در ساعت سوم در گروه بوپیواکائین و میدازولام به صورت معنی‌داری کمتر از گروه بوپیواکائین بود. ($p < 0.05$)

در ساعت چهارم میانگین نمره درد در گروه بوپیواکائین و میدازولام پایین‌تر از گروه بوپیواکائین بود، ولی این تفاوت معنی‌دار نیست. در ساعت پنجم بعد از دریافت مسکن میانگین نمره درد در گروه بوپیواکائین و میدازولام پایین‌تر از گروه بوپیواکائین بود ولی این تفاوت معنی‌دار نیست (جدول شماره ۳).

بحث

مطالعه ما نشان می‌دهد که تزریق اینتراتکال میدازولام می‌تواند در ساعات اولیه بیهوشی داخل نخاعی باعث ایجاد بی‌دردی مؤثری گردد. اثرات بی‌دردی میدازولام اینتراتکال توسط گیرنده‌های بنزودیازپینی نخاعی در مطالعات پره‌کلینیکال قبلی مطرح شده است (۷ و ۸).

گودچایلد^۱ و نوبل^۲ در مطالعات انسانی اولیه نتیجه گرفتند که میدازولام داخل نخاعی راه‌های آورنده درد سوماتیک را قطع می‌کند و راه‌های آورنده درد احشاء شکمی را قطع نمی‌کند (۱۲).

اثرات بی‌دردی میدازولام کودال و اپیدورال در ترکیب با بی‌حس‌کننده‌های موضعی بر روی درد پس از عمل جراحی در بزرگسالان (۱۲) و

³. Barta

⁴. Kim

⁵. Lee

¹. Goodchild

². Noble

افزودن میدازولام به بوپیواکائین در بیهوشی داخل نخاعی بر روی کاهش درد پس از جراحی را نشان داد که می‌تواند اثرات مطلوب‌تری در کنترل درد داشته و قابل توصیه باشد.

پیشنهادها

انجام مطالعات دیگری که به صورت گسترده‌تری اثرات میدازولام اینتراتکال را در کنترل درد در گروه‌های دیگر جراحی، وضعیت همودینامیک، کنترل درد در افراد معتاد، تأثیرات آن بر آپگار و نیاز به میزان مسکن برای کنترل درد مورد بررسی قرار دهد، پیشنهاد می‌شود.

بررسی بیشتری دارد. در مطالعه ما البته آفت فشار خون و ضربان قلب به اندازه‌ای نبود که نیاز به درمان دارویی داشته باشد یا جان مادر و جنین به خطر افتد. البته مطالعات اندکی وضعیت همودینامیک را در استفاده از میدازولام اینتراتکال مورد بررسی قرار داده‌اند و باید بررسی‌های بیشتری صورت گیرد. در مطالعه ما عوارض بیهوشی داخل نخاعی مانند تهوع و استفراغ و تأثیر میدازولام بر آپگار نوزادان مورد بررسی قرار نگرفت. همچنین میزان نیاز به مسکن بین دو گروه در مطالعه ما بررسی نگردید که تمامی این موارد را می‌توان در مطالعات بعدی به صورت گسترده‌تر مورد بررسی قرار داد. در نهایت این مطالعه تأثیر

REFERENCES

1. *Stamer U, Schneck H, Grond S, Wulf H. Surveys on the use of regional anaesthesia in obstetrics.* Curr Opin Anaesthesiol 1999; 12:565-571.
2. *Ng K, Parsons J, Cyna AM, Middleton P. Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section.* Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003765
3. **Practice guidelines for obstetrical anesthesia: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia.** Anesthesiology 1999; 90:600-611
4. *Riley ET, Cohen SE, Macario A, et al. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section: a comparison of time efficiency, costs, charges, and complications.* Anesth Analg 1995; 80:709-712
5. *Prakash S, Joshi N, Gogia AR, Prakash S, Singh R. Analgesic efficacy of two doses of intrathecal midazolam with bupivacaine in patients undergoing cesarean delivery.* Regional Anesthesia & Pain Medicine. 31 (3):221-6, 2006 May-Jun.
6. *Serrao JM, Stubbs SC, Goodchild CS, Gent JP. Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects.* Anesthesiology 1989;70:780-786
7. *Nishiyama T, Hanaoka K. Midazolam can potentiate the analgesic effects of intrathecal bupivacaine on acute thermal- or inflammatory-induced pain.* Anesth Analg 2003;96: 1386-1391
8. *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.
9. *Valentine JMJ, Lyons G, Bellamy ME. The effect of intrathecal midazolam on postoperative pain.* Eur J Anaesthesiol 1996;13:589-593.
10. *Reddy GM. Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better postoperative analgesia without prolonging recovery.* Int J Clin Pharmacol Ther 1999;37:519-523.
11. *Kim MH, Lee YM. Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy.* Br J Anaesth 2001;86:77-79
12. *Goodchild CS, Noble I. The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man: A pilot study.* Br J Clin Pharmacol 1987;23:279-285.
13. *Nishiyama T, Yokoyama AT, Odaka Y, Kanishi H, Gotol SG. Midazolam improves postoperative epidural analgesia with continuous infusion of local anaesthetics.* Can J Anaesth 1998;46:551-555.
14. *Naguib M, Gammal EL, Elhattah YS, Seraj M. Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine.* Can J Anaesth 1995;42:758-764.
15. *Batra YK, Jain K, Chari P, Dhillon MS, Shaheen B, Reddy GM. Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better postoperative analgesia without prolonging recovery.* Int J Clin Pharmacol Ther 1999;37:519-523.
16. *Rudomin P. Selectivity of the central control of sensory information in the mammalian spinal cord.* Adv Exp Med Biol 2002;508: 157-170.