

مقایسه اثر تزریق داخل نخاعی میدازولام و فنتانیل بر میزان نمره درد حاد در بیماران با شکستگی اندام تحتانی (زیر زانو)

دکتر علیرضا سلیمی

دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان‌الدوله حکیم

دکتر فرهاد صفری

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان‌الدوله حکیم

دکتر امیر آذری

دستیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان‌الدوله حکیم

دکتر لطیف گچکار

استاد بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان‌الدوله حکیم

دکتر کامران متقی

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان‌الدوله حکیم

Studying effect of Intrathecal Midazolam on Acute Pain Score in Comparison with Fentanyl in Lower Limb Fractures (below the Knee)

Ali-Reza Salimi, MD

Farhad Safari, MD

Amir Azari, MD

Latif Gachkar, MD

Kamran Mottaghi, MD

ABSTRACT

Introduction: Intrathecal injections are one of the available modalities for patient's pain relief. This study assessed the efficacy of analgesic property of a benzodiazepine (midazolam; with approved analgesic effect when administered intrathecally, IT) against an opioid (fentanyl; an analgesic drug without any local anesthetic properties when used IT). Based on previous studies, midazolam has less side effects on hemodynamics and respiratory systems in contrast with other drugs used intrathecally for pain relief.

Materials and Methods: This survey has been done as a randomized clinical trial in 60 patients with lower limbs fractures (below the knee; within 24 hrs of injury) referred to hospitals of Imam Hossein and Loghman-aldoleh (acute pain). Based on the inclusion criteria, patients were divided randomly into M group (midazolam used IT) or F group (fentanyl used IT). The intrathecal (IT) injection was done after the primary evaluations of patients' vital signs, receiving intravenous fluids and determining the acute pain score in each group based on VAS scores. After 15 minutes of injection, the patients' new pain score were assessed again as previous. All patients underwent the general anesthesia on a predetermined protocol. All the surgical procedures were done in less than 2 hours.

Results: It was shown in this study that injection of midazolam IT is significantly more effective in acute pain relief than fentanyl does as the acute pain score reduction in M group was 3.06 ± 1.617 while in F group was 1.46 ± 0.507 (p -value < 0.001). The pain-free time (VAS < 4) duration after the surgical procedure in the ward was significantly more for the midazolam group [for midazolam was 7:15' (CI. 95%: 6.6-7.8) and for fentanyl group was 3:30' (CI. 95%: 3.3-3.7)].

Conclusion: Acute pain was relieved more effectively in patients when midazolam used IT (4mg) in comparison with fentanyl (40 μ g). More studies are needed to assess more analgesic properties of IT midazolam and its therapeutical considerations in the other types of pain (chronic, neuropathic, etc.).

Key words: Midazolam, Intrathecal injection, Acute pain score.

مقدمه: از تزریق داخل نخاعی داروهای مختلف به عنوان یکی از روش‌های کنترل درد می‌توان سود برد. در این مطالعه میزان کارایی یک بنزودیازپین (میدازولام) که اثر بی‌دردی اثبات شده‌ای در صورت تزریق داخل نخاعی دارد، در مقایسه با یک مخدر (فنتانیل، ضد درد و فاقد اثر بی‌حس‌کنندگی موضعی) بررسی شده است. طبق مطالعات پیشین این دارو دارای عوارض کمتری نسبت به سایر داروهای مورد استفاده در تزریق داخل نخاعی بر روی همودینامیک و سیستم تنفسی است.

مواد و روش‌ها: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۶۰ نفر از بیماران دچار شکستگی اندام تحتانی (زیر زانو، با گذشت کمتر از ۲۴ ساعت از واقعه) در بیمارستان‌های امام حسین و لقمان‌الدوله انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه میدازولام (M) و فنتانیل (F) تقسیم شدند. در هر گروه پس از بررسی‌های اولیه، دریافت مایعات وریدی و تعیین نمره درد اولیه بر اساس معیار VAS^۱، تزریق در فضای داخل نخاعی انجام می‌شد و پس از گذشت ۱۵ دقیقه، مجدداً نمره درد بیماران تعیین می‌گردید.

نتایج: میدازولام به‌طور قابل توجهی در کاهش میزان درد حاد بیماران در مقایسه با فنتانیل مؤثرتر بود به طوری که میزان افت درد حاد در گروه میدازولام، $1/617 \pm 3/06$ و در گروه فنتانیل، $1/46 \pm 0/507$ بود ($p\text{-value} < 0/001$). مدت زمان بی‌دردی بیماران پس از پایان عمل جراحی، در گروه میدازولام بیش از فنتانیل بود (میانگین زمان بی‌دردی در گروه میدازولام $7/15^7$ (۶/۶-۷/۸)؛ CI. 95%: ۳/۳-۳/۷) و در گروه فنتانیل $3/30^7$ (۳/۳-۳/۷)؛ CI. 95%).

بحث: در صورت تزریق داروی میدازولام فاقد ماده نگه‌دارنده (سولفات) به میزان ۴ میلی‌گرم در فضای داخل نخاعی، درد حاد بیماران به‌طور مؤثرتری نسبت به فنتانیل (به میزان ۴۰ میکروگرم) کنترل می‌گردد. تحقیقات بیشتری برای تعیین میزان اثر بی‌دردی میدازولام و ارزش درمانی آن لازم است.

کلواژگان: میدازولام، تزریق داخل نخاعی، نمره درد حاد.

¹ . Visual Analogue Scale (= VAS)

غیر مخدري) و تکنیک‌های بی‌دردی موضعی (بلوک‌های نوراگزیرال و محیطی). با در نظر گرفتن ترجیح بیمار و ارزیابی انفرادی از منافع و مضرات هر یک از روش‌ها برای هر بیمار، پزشک قادر به انتخاب روشی بهینه برای کنترل درد پس از عمل بیماران خواهد بود. لازم به ذکر است که استفاده از هر یک از روش‌های ضددردی در بیماران نیازمند روش‌های خاص پایش بیماران نیز است.^۱

استفاده از روشی ایمن که بتواند بدون ایجاد عوارض (همچون سرکوب تنفسی، خارش، به هم ریختگی همودینامیک) بتواند درد را به خوبی کنترل کند، ایده‌ال به نظر می‌رسد. برای اولین بار در سال ۱۹۷۵ توسط هافلی^۱ و همکاران و کاستا^۲ و همکاران احتمال تأثیر میدازولام داخل نخاعی بر سیستم نوسی‌سپتو^۳ از طریق واکنش با سیستم GABA در موش صحرایی^۴ مطرح شد. این اثر فارماکولوژیک میدازولام از طریق تحریک گیرنده‌های GABA_A^۵ بنزودیازپینی در شاخ خلفی نخاع اعمال شده و باعث کاهش بروز و عملکرد گیرنده‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی^۶ AMPA واقع در لایه‌های سطحی نخاع^۷ شده و در نتیجه مانع جریان‌های برانگیخته تحریکی در مسیرهای پلی‌سیناپتیکی پس‌سیناپسی^۸ (EPSCs) در فیبرهای عصبی A_A و C در همان لایه‌های نخاعی می‌گردد و از میزان تحریک‌پذیری نرون‌های شاخ خلفی نخاع می‌کاهد.^۷

همچنین تزریق داخل نخاعی میدازولام، پس از ترکیب با گیرنده‌های GABA_A باعث رهاسازی مخدرهای آندوژن شده و آن نیز بر گیرنده‌های □ یا □ اثر می‌کند (نه گیرنده □) به طوری که اثر آنتی‌نوسی‌سپتو میدازولام داخل نخاعی توسط

تخفیف درد از طریق کاهش انتقال داده‌های دردناک به سیستم اعصاب مرکزی و بهینه‌سازی درمان ضددردی به ویژه توسط داروهای ضد درد می‌تواند میزان موربیدیتی و مورتالیتی بیماران به ویژه پس از اعمال جراحی را کاهش دهد.^{۱،۲}

انتقال تحریک دردناک به سیستم اعصاب مرکزی به پاسخ سیستم نورواندوکرین با آزادسازی ترکیبی از واسطه‌های التهابی موضعی (سایتوکین، پروستاگلندین، لکوترین) و واسطه‌های سیستمیک نورواندوکرین منجر می‌گردد. این پاسخ نورواندوکرین باعث افزایش تون سمپاتیک و افزایش ترشح کاتکول‌آمین‌ها و هورمون‌های کاتابولیک (کورتیزول، آدرنوکورتیکوتروپیک، آنتی‌دیورتیک، گلوکاگون، آلدوسترون، رنین و آنژیوتانسین ۲) و کاهش ترشح هورمون‌های آنابولیک می‌گردد. این وضعیت هایپر-متابولیک و کاتابولیک با افزایش میزان متابولیسم و مصرف اکسیژن و تخلیه ذخایر متابولیک بدن همراه است.^۳

عدم کنترل درد می‌تواند سیستم عصبی سمپاتیک را فعال کرده و میزان موربیدیتی و مورتالیتی بیماران را افزایش دهد، به طوری که فعالیت سیستم سمپاتیک می‌تواند مصرف اکسیژن میوکاردی را افزایش داده و در مواردی منجر به ایسکمی و حتی انفارکت میوکاردی گردد (از طریق کاهش اکسیژن‌رسانی ناشی از انقباض عروق کرونری و ممانعت از مکانیسم‌های وازودیلاتوری موضعی)^{۱،۴}. عارضه مهم دیگر تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، تأخیر در تحرک دستگاه گوارش (ایلئوس) است^{۱،۵}. اختلال عملکرد تنفسی بیمار ناشی از کاهش ارادی حرکات تنفسی ناشی از درد ناحیه عمل جراحی به ویژه در اعمال جراحی توراسیک و فوقانی شکم نیز از عواقب عدم کنترل مناسب درد در بیمار است.^۵

گزینه‌های متعددی برای کنترل درد پس از عمل بیماران در دسترس است که عبارتند از داروهای ضد درد سیستمیک (داروهای مخدري و

1. Hofley

2. Costa

3. Nociceptive

4. Naïve rats

5. GABA_A: γ -Aminobutyric Acid type A

6. AMPA: a-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazoleproionic Acid

7. Substantia Gelatinosa, layer II

8. Excitatory Post-Synaptic Currents

وجود ناهنجاری در سیستم اعصاب مرکزی، به ترتیب ورود و با در نظر گرفتن سن، جنس و کلاس ۱ ASA به صورت تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند:

۱. گروه M: بیمارانی که تحت تزریق داخل نخاعی میدازولام هایپرباریک (SG: 1.030) قرار گرفتند.
۲. گروه F: بیمارانی که تحت تزریق داخل نخاعی فنتانیل هایپرباریک (۱/۰۳۰: SG) قرار گرفتند.

در حال حاضر توافق عمومی بر حلالیت در آب یک فرمول، به عنوان حداقل شرط لازم برای قابلیت تزریق در فضای نخاعی است. میدازولام یک باز ضعیف محلول در آب است و حلالیت آن در آب، وابسته به اسیدیته است به نحوی که در pH: 3.5-3.9 غلظت تقریبی ۵ میلی گرم / میلی لیتر به دست می آید. میزان حلالیت آن با رسیدن مقدار pH: 4.5-5 به سرعت به مقدار کمتر از ۱ میلی گرم / میلی لیتر کاهش می یابد. در ضمن ترکیبات تجاری این محصول به صورت میدازولام هیدروکلراید و با غلظت های ۵ میلی گرم / میلی لیتر و متناسب با pH: 3.4-3.6، فراهم می شوند. سپس این محلول ها با حجم های نسبتاً زیاد سالیین استریل فاقد مواد نگه دارنده و با pH اسیدی کمتر (7-5: pH) یا آب مقطر رقیق می شوند. با توجه به حلالیت وابسته به pH میدازولام جای تعجب نیست که هنگام مخلوط شدن فرم تجاری دارو با مایع مغزی- نخاعی، محلول حاصل تیره^۲ گردد.

برای ایجاد باریسیته یکسان و ترجیحاً مشابه داروی بوپیواکائین (SG: 1.030)، با استفاده از روش پیکنومتری^۳ و در دمای اتاق، باریسیته داروهای مورد نظر با افزودن محلول دکستروز ۲۰٪ (استریل و فاقد مواد نگه دارنده) و با مقادیر زیر به SG: 1.030 رسانده شد:

میدازولام ۴ میلی گرم (۰/۸ سی سی از ۵ میلی گرم / میلی لیتر محلول) + DW ۲۰٪ (۰/۲ سی سی) باریسیته به دست آمده: ۱/۰۳۰

آنتاگونیست های اوپیوئیدی (نالوکسان) به صورت وابسته به دوز و نیز آنتاگونیست GABA_A (Bicuculline) قابل مهار است^۱، و در ضمن عوارض ناخواسته ناشی از تجویز مخدرها (مانند سرکوب تنفسی، تهوع، استفراغ، احتباس ادراری و خارش) را نیز در پی ندارد. در مطالعات متعددی نیز به عدم اثر مضر این دارو (میدازولام) در تزریق اینتراتکال در مطالعات انسانی اشاره شده است^{۲۰-۲۴}.

این مطالعه با هدف مقایسه، اثر بی درد تزریق داخل نخاعی میدازولام نسبت به فنتانیل که یک نوع مخدر صناعی و بدون اثرات بی حسی موضعی است، انجام گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی^۱ بوده و برای کاهش حداقل عوامل مداخله گر زمینه ای، نمونه ها به شکستگی های زیر زانو در کمتر از ۲۴ ساعت گذشته با ریسک بیهوشی کلاس ۱ ASA و عدم مصرف هرگونه داروی ضد درد محدود شدند. سپس با در نظر گرفتن متغیرهای مداخله گر نمونه ها به صورت تصادفی به ۲ گروه F (دریافت کننده فنتانیل در فضای داخل نخاعی؛ ۳۰ نفر) و M (دریافت کننده میدازولام در فضای داخل نخاعی؛ ۳۰ نفر) و در مجموع ۶۰ نفر تقسیم شدند. پس از کسب مجوزهای اخلاقی لازم در گروه بیهوشی دانشگاه شهید بهشتی و اخذ رضایت کتبی از بیماران، کلیه بیمارانی که توسط سرویس ارتوپدی به عنوان مبتلایان به شکستگی اندام تحتانی زیر زانو (بر اساس علائم و شواهد بالینی و پاراکلینیکی) شناخته شده و برای ورود به تحقیق آمادگی داشتند، وارد مطالعه شدند (ترجیحاً طول مدت سپری شده از زمان شکستگی کمتر از ۲۴ ساعت و زمان تخمینی مداخله جراحی مورد نیاز کمتر از ۲ ساعت بود. (درد شدید > ۲۴ ساعت)) بیماران بعد از تشخیص اولیه توسط سرویس ارتوپدی و تأیید سرویس نورولوژی از نظر عدم

² . Cloudiness

³ Piconometric technique

¹ . randomized clinical trial

القاء بیهوشی: تیوپنتال ۴ میلی‌گرم / کیلوگرم
نگهداری بیهوشی: اکسیژن / نایتروس اکسید
(۰/۷۰/۰/۳۰٪) آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم
تغییرات همودینامیک بیماران در حین عمل
جراحی ابتدا به فاصله ۵ دقیقه تا ۲۰ دقیقه سپس
به فاصله ۱۰ دقیقه تا ۶۰ دقیقه و سپس به فاصله
هر ۱۵ دقیقه ثبت می‌گردید. در واحد ریکاوری
پس از تعیین میزان بلوک حرکتی توسط معیار
مقیاس بروماژ^۵ و نیز تعیین سطح هوشیاری
بیماران توسط مقیاس چهار نمره‌ای^۶، مجدداً میزان
درد بیماران طبق روش قبلی و توسط همان فرد،
تعیین شده و در برگه پرسشنامه ثبت می‌گردید.
اولین زمان دفع ادرار بیماران در بخش و نیاز به
درمان‌های ضددرد جایگزین در ۱۲ ساعت اول پس
از عمل جراحی (تزریق داروی ضد درد براساس
 $VAS > 4$ ، انجام می‌شد) ثبت شده و پرسشنامه
مربوطه تکمیل می‌گردید.

تعیین میزان درد بیماران توسط معیار VAS
صورت می‌گرفت:

♦ - عدم وجود درد
۱۰ - بیشترین درد قابل تجسم و غیر قابل تحمل
برای بیمار

در این مطالعه هنگام افزایش درد بیمار به
 $VAS > 4$ ، داروی آنالژزیک تجویز شد.

بعد از پایان مطالعه، داده‌های کمی با استفاده از
آزمون‌های تست تی^۷ و تست تی جفتی^۸ و آنووا^۹ و
داده‌های کیفی - اسمی با آزمون کای اسکوار^{۱۰}
تجزیه و تحلیل شد. برای مقایسه زمان نیاز به
تزریق اولین داروی بی‌دردی بعد از عمل از آزمون
کاپلان - مهیر^{۱۱} و برای مد نظر قراردادن
مخدوش‌گرهای احتمالی از روش رگرسیونی^{۱۲}
استفاده گردید.

5 . Bromage Scale

6 . 4-point scale

7 . t-test

8 . paired t-test

9 . ANOVA

10 . chi-square

11 . Kaplan-Meier

12 . Regression Coefficient Covariance

فنتانیل ۴۰ میکروگرم (۰/۷ سی سی از ۵۰
میکروگرم / کیلوگرم محلول) + DW ۲۰٪ (۰/۳
سی سی) باریسیته به دست آمده: ۱/۰۳۰

در بدو ورود به اتاق عمل و پس از انجام
اقدامات اولیه نظیر ثبت علائم حیاتی و تعبیه مسیر
وریدی مناسب و تزریق ۵۰۰ میلی‌لیتر نرمال
سالین ۰/۹٪ در عرض ۲۰ دقیقه به عنوان حجم
دهنده اولیه به بیماران و آموزش کامل به بیماران
در مورد سیستم اندازه‌گیری فردی درد VAS^۱،
نمره درد اولیه^۲ بیماران تعیین می‌شد. طبق فرایند
مزبور ۲ نوع محلول برای تزریق (میدازولام، M؛
فنتانیل، F) هر کدام به حجم تقریبی ۱ میلی‌لیتر
و بدون مشخصه ظاهری تهیه گردید. برای انجام
کار، بیمار در وضعیت نشسته قرار گرفت و پس از
انجام پرپ و درپ^۳ اولیه، توسط فرد سوم ناآگاه از
نوع محلول تزریقی، که سودی از این مطالعه نیز
نمی‌برد (اطمینان از ایمن بودن دارو به وی داده
شده بود) به انجام بی‌حسی داخل نخاعی توسط
سوزن کوبینک شماره ۲۵ اقدام می‌کرد. لازم به
ذکر است که محلول مورد نظر قبل از تزریق توسط
۱ میلی‌لیتر از مایع مغزی-نخاعی رقیق می‌گشت.
سپس بیمار را به وضعیت خوابیده به پشت^۴
بازگردانده و به مدت ۱۵ دقیقه برای بروز اثر دارو
فرصت داده می‌شد (متوسط زمان کافی برای تأثیر
میدازولام و فنتانیل در مطالعات قبلی کمتر از ۸
دقیقه گزارش شده است). پس از سپری شدن
زمان مزبور مجدداً نمره درد بیمار توسط فرد تزریق
کننده و با همان روش قبلی اندازه‌گیری می‌شد و
اطلاعات به دست آمده توسط فرد انجام دهنده در
برگه پرسشنامه تکمیل می‌گردید.

پس از ثبت اطلاعات به دست آمده، بیماران
طبق پروتکل واحد ذیل، تحت بیهوشی عمومی
قرار می‌گرفتند:

فنتانیل ۲ میکروگرم / کیلوگرم و ایزوفلوران ۰/۸٪

1. Visual Analogue Scale

2. pain score

3. prep and drep

4. Supine

۳. داده‌های مربوط به اولین زمان تجویز مسکن و ادرار کردن بیماران به شرح زیر است:
الف- متوسط زمان بی‌دردی از زمان انجام تزریق داخل نخاعی تا زمان اولین تجویز مسکن پس از پایان عمل جراحی در گروه F (۳/۲۸) به میزان ۳/۷۹ ساعت کمتر از گروه M (۷/۰۷) بود که این تفاوت از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است ($p\text{-value} < 0/001$) (جدول ۴).

ب- با توجه به این نکته که مدت زمان پی‌گیری بیماران در بخش، ۱۲ ساعت است و در طی این مدت نیز تعدادی از بیماران نیاز به تجویز داروی ضد درد در بخش پیدا می‌کنند لذا برای بررسی میزان بقای اثر بی‌دردی مداخله انجام شده در هر دو گروه (F و M) از آزمون کاپلان - مهیر نیز کمک گرفته شد. میانگین زمان برای نیاز به داروی ضد درد در گروه فنتانیل '۳/۳۰ (۳/۳-۳/۷): ۰/۹۵٪ و برای گروه میدازولام با فاصله اطمینان ۰/۹۵٪ '۷/۱۵ (۶/۷-۷/۸): ۰/۹۵٪ است که این تفاوت با توجه به آزمون امتیازدهی لوگاریتمی (مانتل کاکس)^۲ از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است ($p\text{-value} < 0/001$) (شکل ۱).

ج- متوسط اولین زمان ادرار کردن از زمان انجام تزریق داخل نخاعی در گروه F (۴/۵۹) تقریباً به میزان یک ساعت کمتر از گروه M (۵/۷۸) بود که این تفاوت از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است ($p\text{-value}: 0/21$) (جدول ۴).

۴. وضعیت همودینامیک بیماران در هر دو گروه توسط بررسی متوسط فشار خون شریانی همراه با میزان خطا^۳ و فاصله اطمینان ۰/۹۵٪ (۰/۹۵٪): CI در شکل ۲ ترسیم شده است. علی‌رغم مشاهده فراز و نشیب در نمودار وضعیت میانگین فشار خون شریانی در هر دو گروه و کمتر بودن مقادیر متوسط فشار خون شریانی در گروه M، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (شکل ۲).

۱. خصوصیات دموگرافیک و همودینامیک بیماران به شرح زیر است:
الف- از نظر سن، جنس، وزن تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت.

ب- از نظر وضعیت همودینامیک بیماران پیش از انجام تزریق داخل نخاعی (فشار خون سیستولیک، فشار خون متوسط شریانی^۱ و ضربان قلب اولیه) تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت (جداول ۱ و ۲). شایان ذکر است که قدر مطلق میزان تغییر فشار متوسط شریانی قبل از انجام تزریق و ۱۵ دقیقه پس از انجام تزریق بین دو گروه از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری نداشت ($p\text{-value}: 0/934$).

۲. داده‌های مربوط به میزان درد در زمان‌های مختلف به شرح زیر است (جدول ۳):

الف- متوسط درد اولیه بیماران در گروه F (۵/۱۶) به میزان ۱/۷۶ واحد از گروه M (۶/۹۳) کمتر بود که این تفاوت از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است ($p\text{-value} < 0/001$).

ب- متوسط درد بیماران پس از گذشت ۱۵ دقیقه از زمان تزریق داخل نخاعی در گروه F (۳/۷۰) به میزان ۰/۱۶ از گروه M (۳/۸۶) کمتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p\text{-value}: 0/614$).

ج- متوسط درد بیماران هنگام ترخیص از واحد ریکاوری (PACU) در گروه F (۶/۵۶) به میزان ۱/۶۳ واحد از گروه M (۴/۹۳) بیشتر بود که این تفاوت از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است ($p\text{-value}: 0/001$).

د- میزان متوسط افت درد در گروه F (۱/۴۶) به میزان ۱/۶ واحد از گروه M (۳/۰۶) کمتر بود که این تفاوت نیز از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است ($p\text{-value} < 0/001$).

^۲ . Log Rank (Mantel Cox)

^۳ . error bars

^۱ . Mean Arterial Pressure

جدول ۱: وضعیت همودینامیک بیماران قبل از انجام تزریق داخل نخاعی

P-value	گروه شاهد (فنتانیل) (تعداد ۳۰ نفر)	گروه مداخله (میدازولام) (تعداد ۳۰ نفر)	
۰/۵۶۵	۱۲۶/۲ ± ۵/۴	۱۲۵/۳ ± ۶/۵	فشار خون سیستولیک اولیه (میلی متر جیوه)
۰/۱۴۷	۹۴/۰ ± ۵/۳	۹۲/۰ ± ۵/۴	فشار خون متوسط شریانی (میلی متر جیوه)
۰/۲۰۶	۸۷/۳ ± ۹/۱	۸۳/۹ ± ۱۰/۹	ضربان قلب اولیه (تعداد ضربان در دقیقه)

جدول ۲: وضعیت همودینامیک بیماران ۱۵ دقیقه بعد از انجام تزریق

P-value	گروه شاهد (فنتانیل) (تعداد ۳۰ نفر)	گروه مداخله (میدازولام) (تعداد ۳۰ نفر)	
۰/۰۸۸	۱۲۳/۳ ± ۹/۰	۱۱۹/۵ ± ۷/۷	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۶۱۹	۸۹/۸۴۴ ± ۶/۷	۸۸/۹ ± ۷/۹	فشار خون متوسط شریانی (میلی متر جیوه)
۰/۱۳۹	۸۶/۵ ± ۸/۴	۸۲/۷ ± ۱۱/۲	ضربان قلب (دقیقه)

جدول ۳: وضعیت درد بیماران در فاصله‌های زمانی متفاوت از انجام تزریق داخل نخاع

P-value	گروه شاهد (فنتانیل) (تعداد ۳۰ نفر)	گروه مداخله (میدازولام) (تعداد ۳۰ نفر)	
< ۰/۰۰۱	۵/۱۶ ± ۰/۹۴۹	۶/۹۳ ± ۱/۱۱۲	متوسط درد اولیه بیماران (۴/۱۰)
۰/۶۱۴	۳/۷ ± ۱/۱۱۸	۳/۸۶ ± ۱/۴۰۷	متوسط درد دقیقه ۱۵ (۴/۱۰)
< ۰/۰۰۱	۱/۴۶ ± ۰/۵۰۷	۳/۰۶ ± ۱/۶۱۷	میزان افت درد (۴/۱۰)
۰/۰۰۱	۶/۵۶ ± ۰/۶۷۸	۴/۹۳ ± ۲/۵۵۸	متوسط درد هنگام ترخیص از ریکاوری

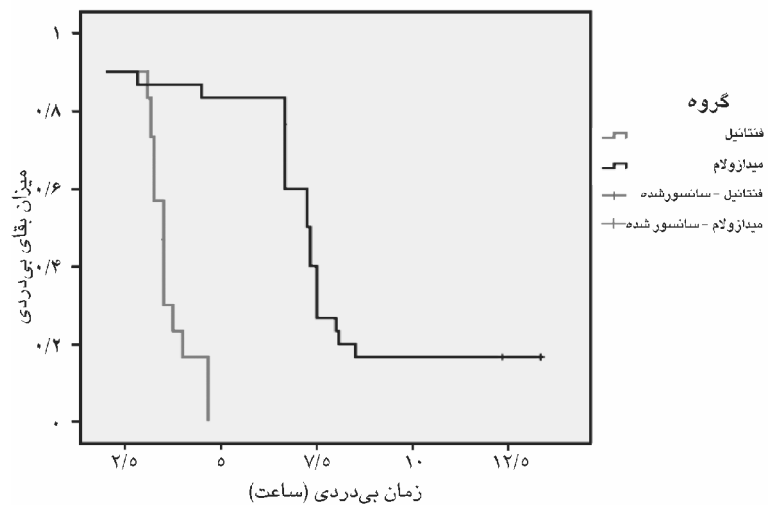
جدول ۴: اولین زمان تجویز داروی ضد درد و اولین زمان ادرار کردن بیمار

P-value	گروه شاهد (فنتانیل) (تعداد ۳۰ نفر)	گروه مداخله (میدازولام) (تعداد ۳۰ نفر)	
۰/۰۰۰	۳/۴۹۲ ± ۰/۷۲۴	۷/۴۳۵ ± ۳/۰۹۲	متوسط زمان بی‌دردی (ساعت) از زمان انجام تزریق IT
۰/۰۴۵	۴/۶۰۱ ± ۱/۷۴۳	۵/۴۶۸ ± ۱/۵۱۹	متوسط اولین زمان ادرار (ساعت) از زمان انجام تزریق IT

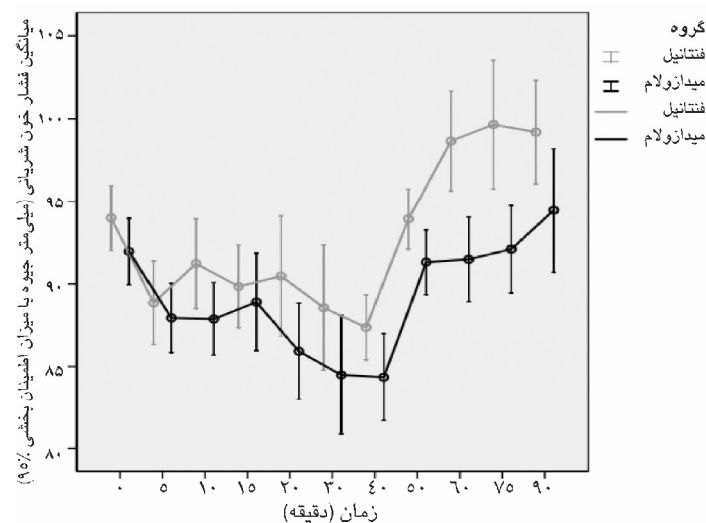
روشی نوین در کنترل درد بیماران محسوب می‌شود. برای این منظور از داروهای متعددی نیز استفاده شده است که می‌توان به داروهای بی‌حس-کننده موضعی، مخدرها، کتامین، کلونیدین اشاره کرد و به تازگی نیز بحث استفاده از بنزودیازپین‌ها به عنوان دارویی با اثر بی‌دردی مرکزی (در استفاده از روش نورآگزپال) و تقویت‌کننده اثر داروهای بی‌حسی موضعی مطرح شده است.

علی‌رغم وجود اطلاعات فراوان در زمینه مکانیسم اثر بی‌دردی این دارو در مطالعات حیوانی و نیز کاربرد ایمن آن به صورت داروی افزودنی به داروهای بی‌حسی موضعی در فضای داخل نخاعی در مطالعات انسانی، تاکنون مطالعه‌ای در زمینه کارایی این دارو به تنهایی در کنترل درد حاد بیماران نسبت به یک داروی صرفاً ضد درد در یک روش تزریق یکسان در انسان انجام نگرفته است، درحالی که مطالعات مشابه حیوانی در تزریق منفرد میدازولام در فضای داخل نخاعی موجود است که حکایت از مؤثر بودن آن دارد.

اساس این مطالعه بهره‌گیری از مکانیسم‌های متفاوت بی‌دردی میدازولام در تزریق داخل نخاعی این دارو به عنوان یک روش بی‌دردی در کنترل درد حاد بیماران و مقایسه اثر آن با یک داروی صرفاً ضد درد و ایمن در تزریق داخل نخاعی است. هدف از انجام این مطالعه جایگزین کردن دارویی با اثرات جانبی کمتر بر روی سیستم عصبی مرکزی و نیز سیستم تنفسی نسبت به داروهای کنونی مورد استفاده در بی‌حسی نورآگزپال بود. لذا پس از مطالعه بر روی ایمن بودن تزریق داخل نخاعی شکل فاقد مواد نگه‌دارنده این دارو و یکسان‌سازی باریسیتة دو



شکل ۱: توزیع ۶۰ بیمار مبتلا به شکستگی اندام تحتانی (زیر زانو) در دو گروه دریافت کننده میدازولام و فنتانیل بر اساس میزان بقای اثر بی‌دردی توسط آزمون کاپلان - مایر



شکل ۲: توزیع ۶۰ بیمار مبتلا به شکستگی اندام تحتانی (زیر زانو) در دو گروه دریافت کننده میدازولام و فنتانیل بر اساس میانگین فشار خون شریانی

بحث

کنترل وضعیت درد حاد و مزمن بیماران یکی از دغدغه‌های اصلی کادر درمانی در بیمارستان‌ها است. برای تحقق این امر از روش‌های مختلف ایجاد بی‌دردی سود برده شده است و یکی از این روش‌ها استفاده از روش بی‌دردی مرکزی^۱ است که

^۱. neuraxial

۳. مدت زمان بی‌دردی تا زمان اولین تجویز داروی ضد درد در بخش، در گروه M ($3/092 \pm 7/435$) به طور معنی‌دار طولانی‌تر از گروه F ($0/724 \pm 3/492$) و با $p\text{-value} < 0/001$ بود. البته پس از انجام آزمون کاپلان - مهیر، میانگین زمان برای نیاز به داروی ضد درد در گروه فنتانیل $3/30'$ ($3/3-3/7$; CI. 95%) و در گروه میدازولام $7/15'$ ($3/3-3/7$; CI. 95%) بود که این تفاوت با توجه به آزمون Log Rank (Mantel Cox) از نظر آماری معنی‌دار است ($p\text{-value} < 0/001$). این یافته نیز با نتایج حاصل از اغلب مطالعات منطبق است^{۱۴-۱۶}. در مورد این فاکتور نیز عوامل مداخله‌گر متعددی مثل آستانه تحمل متفاوت درد بیماران، سوپراکتیو بودن سنجش نمره درد، نحوه بی‌حرکت سازی عضو جراحی شده (فاکتور وابسته به جراح) و وسعت منطقه جراحی (البته سعی شده است با محدود کردن نمونه‌ها به شکستگی‌های اندام تحتانی زیر زانو از میزان مداخله این فاکتور کاسته شود) مطرح هستند.

۴. فاصله زمانی تا اولین زمان ادرارکردن بیماران در بخش به طور معنی‌داری ($p\text{-value} : 0/045$) در گروه M ($5/468 \pm 1/519$) طولانی‌تر از گروه F ($4/601 \pm 1/743$) بود. البته در مورد این فاکتور عوامل مداخله‌گری همچون وضعیت هیدراتاسیون اولیه بیمار، وضعیت هیدراتاسیون بیمار طی عمل جراحی و پس از عمل جراحی، حجم اولیه مثانه، وضعیت هموگلوبین بیمار، میزان خونریزی حین عمل (البته این فاکتور با بستن تورنیکه به اندام تحتانی بعید به نظر می‌رسد) و ... را می‌توان مطرح کرد.

لازم به ذکر است که مطالعات ضد و نقیضی در مورد عوارض جانبی نوروکسیک^۷ تزریق داخل نخاعی میدازولام موجود است. البته در بیشتر مطالعات چنین عوارضی گزارش نشده است^{۱۷-۲۰}.

۵. در مورد وضعیت همودینامیک بیماران در حین عمل از شاخص متوسط فشار شریانی استفاده شد.

⁶. subjective

⁷. NEUROTOXIC

دارو، به انجام مداخله و بررسی اثر این دارو بر میزان افت نمره درد حاد بیماران اقدام کردیم.

در این مطالعه نتایج زیر حاصل شد:

۱. این دوز از داروی میدازولام (۴ میلی‌گرم) در مقایسه با فنتانیل (۴۰ میکروگرم) از نظر آماری به صورت معنی‌داری در میزان افت نمره درد حاد بیماران مؤثرتر بوده است. این یافته با مطالعه آقای بیهر^۱ و همکاران در دانشگاه تل‌آویو در سال ۱۹۹۶ که از تزریق داخل نخاعی میدازولام به تنهایی یا همراه فنتانیل برای انجام لاپاراتومی روی موش انجام داده بودند، مطالعه آقای پراکاش^۲ و همکاران در دانشگاه واردمن مهاویر^۳ دهلی نو (هندوستان) در سال ۲۰۰۶ که از تزریق همزمان میدازولام با بویواکائین برای بررسی کارایی اثر بی‌دردی میدازولام در بیماران کاندید سزارین در انسان انجام شده بود (و سایر مطالعات مشابه که به صورت یک دارویی افزودنی به بویواکائین بررسی شده بود) و نیز یک مطالعه موردی بر روی خانمی مبتلا به درد نوروپاتیک هرپسی که توسط آقای کاناوور^۴ در دانشگاه تورین (ایتالیا) در سال ۲۰۰۶ انجام شده بود کاملاً منطبق است^{۷-۱۱}.

۲. اگرچه میزان افت درد در گروه M ($1/617 \pm 3/06$) به طور معنی‌داری بیش از گروه F ($0/507 \pm 1/46$) بود ($p\text{-value} < 0/001$)، مشخص نیست که این تفاوت، ناشی از عدم یکسان بودن نمره درد حاد اولیه در گروه F ($5/16 \pm 0/949$) و گروه M ($6/93 \pm 1/112$) بوده است یا خیر. چرا که این تفاوت معنی‌دار حتی پس از تطبیق اثر پایه^۵ به وسیله آزمون رگرسیونی همچنان به نفع گروه M باقی ماند ($p\text{-value}: 0/029$). این عدم یکسان‌سازی به طور ناخواسته و علی‌رغم به کار بردن روش اعداد تصادفی در تقسیم بیماران به دو گروه M و F پیش آمده است.

¹. M. Bahar

². S. Prakash

³. Vardhman Mahavir

⁴. S. Canavero

⁵. base line

محدودیت‌های تحقیق

با توجه به فراوان بودن عوامل مداخله‌گر در تحقیق و سوژکتیو بودن بیان درد (از نظر تفاوت‌های ساختاری بدن در رویارویی با درد و درک متفاوت بیماران از یک محرک دردناک)، نحوه اجرای کار کمی پیچیده بود. لذا یافتن بیماران و شرایط مناسب یکسان‌سازی آنها از نظر میزان محرک دردناک اولیه برای به حداقل رساندن عوامل مداخله‌گر نیازمند دقت بسیار است.

همان‌طور که از نمودار مشخص است میزان میانگین فشار خون شریانی به صورت ثابت در گروه M کمتر از گروه F است، که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ($p\text{-value}: 0/051$). اگرچه از نظر آماری میزان افت معیار میانگین فشار خون شریانی در گروه میدازولام معنی‌دار نیست ولی بر اساس نمودار به دست آمده به نظر می‌رسد که وضعیت همودینامیک بیماران با گذشت زمان در گروه M از ثبات بیشتری برخوردار بوده و احتمالاً این اثر ناشی از کنترل بهتر درد در این گروه و در نتیجه افت معیار میانگین فشار خون شریانی به مقدار واقعی پایه باشد (شکل ۲).

REFERENCES

1. *Kehlet H, Holte K: Effect of postoperative analgesia on surgical outcome.* Br J Anaesth 87:62, 2001.
2. *Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome.* Anesthesiology 82:1474,1995.
3. *Kehlet H: Modification of responses to surgery by neural blockade.* /11 Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998.
4. *Desborough JP: The stress response to trauma and surgery.* Br J Anaesth 85:109, 2000.
5. *Fratacci MD, Kimball WR, Wain JC, et al: Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia.* Anesthesiology 79:654, 1993.
6. *American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for acute pain management in the peri operative setting: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section.* Anesthesiology 82:1071,1995.
7. *Jeongae Lim and Coworkers: Intrathecal Midazolam regulates spinal AMPA receptor expression and function after nerve injury in rats.* J. Brainres 2006; September 18, 1123:80-88.
8. *C. S. Goodchild: Antinociception by intrathecal midazolam involves endogenous neurotransmitters acting at spinal cord delta opioid receptors,* BJA 1996; 77: 758-763.
9. *Kohno, Tatsuro, et al: Actions of midazolam on excitatory transmission in dorsal horn neurons of adult rat spinal cord,* The Journal of ASA 2000, 2006; February, 104:338-343.
10. *Vanessa C.Z. Anseloni and Michael S. Gold: Inflammation-induced shift in the valence of spinal GABA_A receptor-mediated modulation of nociception in the adult rat,* The Journal of Pain 2008; March 12, 1016:1-7.
11. *Serdar Erdine, et al: Neurotoxicity of midazolam in the rabbit,* Pain 1999; 80:419-423.
12. *Murat Bahar MD and Coworkers: Spinal anaesthesia with midazolam in the rat,* CAN J Anaesth, 1997; 44: 208-215.
13. *I. M. Schwiager MD. and Coworkers: Intrathecal midazolam reduces isoflurane MAC and increase the apnoeic threshold in rats,* CAN J Anaesth 1994; 41: 144-148.
14. *M. Boussofara MD. et. al: Effects of Intrathecal Midazolam on Post-operative Analgesia When Added to a Bupivacaine-Clonidine Mixture,* Reg Anesth Pain Med 2006; 31: 501-505.
15. *S. Prakash, MD. et. al: Analgesic efficacy of Two Doses of Intrathecal Midazolam With Bupivacaine in Patients Undergoing Cesarean Delivery,* Reg Anesth Pain Med 2006; 31: 221-226.
16. *M. H. Kim and Y. M. Lee: Intrathecal Midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemoroidectomy,* BJA 2001; 86: 77-79.
17. *S. Canavero, MD., V. Bonicalzi, MD., M. Clemente, MD: No Neurotoxicity from Long-Term (>5 Years) Intrathecal Infusion of Midazolam in Humans,* J of Pain and Symptom Management 2006; 32: 1-2.
18. *A. P. Tucker, et al: Intrathecal Midazolam I: A Cohort Study Investigating Safety,* Anesthesia & Analgesia 2004; 98: 1512-1520.
19. *Yaksh, Tony L. PhD; Allen, Jeffrey W. PhD: The Use of Intrathecal Midazolam in Humans: A Case Study of Process,* Anesthesia & Analgesia 2004; 98: 1536-1545.
20. *Borg, Pieter A. J. MD., DA.; Krijnen, J. John: Long-Term Intrathecal Administration of Midazolam and Clonidine,* The Clinical Journal 1996; 12: 63-68.