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

دكتر عليرضا سليمى

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

دکتر فرهاد صفری

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

دکتر امیر آذری

دستيار بيهوشي و مراقبتهاي ويژه، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي، بيمارستان لقمان الدوله حكيم

دکتر لطیف گچکار

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

دكتر كامران متقى

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 Loghmanaldoleh (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 (40μ g). More studies are needed to assess more analgesic properties of IT midazolam and it's 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، ضددرد و فاقد اثر بیحس کنندگی 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 نمرهٔ درد اولیه بر اساس معیار VAS⁽، تزریق در فضای داخل نخاعی انجام میشد و پس از گذشت ۱۵ دقیقه، مجدداً نمرهٔ درد بیماران تعیین می گردید.

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، ۱/۶۱۷± ۲۰/۶۷ و در گروه فنتانیل، ۵۰/۰± ۱/۴۶ بود (۰۰۰۱ > p-value). مدت زمان بیدردی بیماران پس از پایان عمل جراحی، در گروه میدازولام بیش از فنتانیل بود (میانگین زمان بیدردی در گروه میدازولام '۵۱/۷ (۲/۸–۶/۶؛ ۹۵٪ CI.) و در گروه فنتانیل '۳/۳۰ (۲/۷–۳/۲).

بحث: در صورت تزریق داروی میدازولام فاقد مواد نگهدارنده (سولفات) به میزان ۴ میلی گرم در فضای داخل نخاعی، درد حاد بیماران بهطور مؤثرتری نسبت به فنتانیل (به میزان ۴۰ میکروگرم) کنترل می گردد. تحقیقات بیشتری برای تعیین میزان اثر بی دردی میدازولام و ارزش درمانی آن لازم است.

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

¹. Visual Analogue Scale (= VAS)

مقدمه

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^{۲۰۱}

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 نورواندو-کرین باعث افزایش تون سمپاتیک و افزایش ترشح کاتکولآمینها و هورمونهایکاتابولیک (کورتیزول، کاتکولآمینها و هورمونهایکاتابولیک (کورتیزول، آدرنوکورتیکوتروپیک، آنتیدیورتیک، گلوکاگون، آدرنوکورتیکوتروپیک، آنتیدیورتیک، گلوکاگون، مادوسترون، رنین و آنژیوتانسین ۲) و کاهش ترشح هورمونهای آنابولیک میگردد. این وضعیت هایپر-متابولیک و کاتابولیک با افزایش میزان متابولیسم و مصرف اکسیژن و تخلیهٔ ذخایر متابولیک بدن همراه است".

عدم کنترل درد میتواند سیستم عصبی سمپاتیک را فعال کرده و میزان موربیدیتی و مورتالیتی بیماران را افزایش دهد، بهطوری 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)^{۱۰} ^۲. عارضهٔ مهم دیگر تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، تأخیر در تحرک دستگاه گوارش ناشی از کاهش ارادی حرکات تنفسی ناشی از درد ناشی از کاهش ارادی حرکات تنفسی ناشی از درد ناحیهٔ 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 مخدری و

غیر مخدری) و تکنیکهای بیدردی موضعی (بلوکهای نوراکزیال 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 ³.

استفاده از روشی ایمن که بتواند بدون ایجاد عوارض (همچون سرکوب تنفسی، خارش، بههم ریختگی همودینامیک) بتواند درد را به خوبی کنترل کند، ایدهال به نظر میرسد. برای اولین بار $^{\prime}$ در سال ۱۹۷۵ توسط هافلی $^{\prime}$ و همکاران و کاستا و همكاران احتمال تأثير ميدازولام داخل نخاعي بر سیستم نوسی سپتیو⁷ از طریق واکنش با سیستم GABA در موش صحرایی[†]مطرح شد. این اثر فارماکولوژیک میدازولام از طریق تحریک گیرندههای GABA_A⁵ بنزودیازیینی در شاخ خلفی نخاع اعمال شده و باعث كاهش بروز و عملكرد گیرندههای پیشسیناپسی و پسسیناپسی AMPA⁶ واقع در لایههای سطحی نخاع^۲ شده و در نتیجه مانع جریانهای برانگیختهٔ تحریکی در مسیرهای پلیسیناپتیک پسسیناپس ی^۸ (EPSCs) در فیبرهای عصبی A_A و C در همان لایههای نخاعی می گردد و از میزان تحریک پذیری نرون های شاخ خلفي نخاع مي كاهد .

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 گیرندهٔ []) به طوری که اثر آنتینوسیسپتیو میدازولام داخل نخاعی توسط

- ³. Nociceptive
- ⁴. Naïve rats
- ⁵. GABA_A: γ -Aminobutyric Acid type A
- ⁶. AMPA: a-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-
- isoxazoleproionic Acid
- ¹. Substantia Gelatinosa, layer II
- ⁸. Excitatory Post-Synaptic Currents

¹. Hofley

². Costa

آنتاگونیستهای اوپیوئیدی (نالوکسان) به صورت وابسته به دوز و نیز آنتاگونیست GABA_A (Bicuculline) قابل مهار است[^]، و در ضمن عوارض ناخواستهٔ ناشی از تجویز مخدرها (مانند سرکوب تنفسی، تهوع، استفراغ، احتباس ادراری و خارش) را نیز درپی ندارد. در مطالعات متعددی نیز به عدم اثر مضر این دارو (میدازولام) در تزریق اینتراتکال در مطالعات انسانی اشاره شده است

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

مواد و روشها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بوده و برای کاهش حداقل عوامل مداخله گر زمینهای، نمونهها به شکستگیهای زیر زانو در کمتر از ۲۴ ساعت گذشته با ریسک بیهوشی کلاس ASA و عدم مصرف هرگونه داروی ضد درد محدود شدند. سپس با در نظر گرفتن متغیرهای مداخله گر نمونهها به صورت تصادفی به ۲ گروه F نمونهها به صورت تصادفی به ۲ گروه F (دریافتکنندهٔ فنتانیل در فضای داخل نخاعی؛ ۳۰ نفر) و M (دریافتکنندهٔ میدازولام در فضای داخل نخاعی؛ ۳۰ نفر) و در مجموع ۶۰ نفرتقسیم شدند.

پس از کسب مجوزهای اخلاقی لازم در گروه بیهوشی دانشگاه شهید بهشتی و اخذ رضایت کتبی از بیماران، کلیهٔ 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 مداخلهٔ جراحی مورد نیاز کمتر از ۲ ساعت بود. (درد شدید < ۲۴ ساعت)

بیماران بعد از تشخیص اولیه توسط سرویس ارتوپدی و تأئید سرویس نورولوژی از نظر عدم

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:

 ۲. 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 تقريبی ۵ میلی گرم / میلی لیتر به دست میآید. میزان حلالیت آن با رسیدن مقدار pH:4.5-5 به سرعت به مقدار کمتر از ۱ میلی گرم / میلیلیتر کاهش می یابد. در ضمن ترکیبات تجاری این محصول به صورت میدازولام هیدروکلراید و با غلظتهای ۵ میلی گرم / میلی لیتر و متناسب با pH:3.4-3.6، فراهم می شوند. سپس این محلول ها با حجمهای نسبتاً زیاد سالین استریل فاقد مواد نگهدارنده و با pH اسیدی کمتر (pH:5-7) یا آب مقطر رقيق مىشوند. با توجه به حلاليت وابسته به pH میدازولام جای تعجب نیست که هنگام مخلوط شدن فرم تجاری دارو با مایع مغزی- نخاعی، محلول حاصل تيره گردد.

برای ایجاد باریسیتهٔ یکسان و ترجیجاً مشابه داروی بوپیواکائین (SG: 1.030)، با استفاده از روش پیکنومتریک^۳ و در دمای اتاق، باریسیتهٔ داروهای مورد نظر با افزودن محلول دکستروز ۲۰٪ (استریل و فاقد مواد نگهدارنده) 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٪ (۲/۰ سی سی)

۲ سیسی میکرون ۲۰ ۲۰۰۰ ۲۰۱۰ ۲۰۱۰ سی سی باریسیتهٔ به دست آمده: ۱/۰۳۰

¹. randomized clinical trial

². Cloudiness

³ Picnometric technique

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 دهندهٔ اولیه به بیماران و آموزش کامل به بیماران در مورد سیستم اندازهگیری فردی درد VAS¹، نمرهٔ درد اولیهٔ ۲ بیماران تعیین می شد. طبق فرایند مزبور ۲ نوع محلول برای تزریق (میدازولام، M؛ فنتانیل، F) هر کدام به حجم تقریبی ۱ میلی لیتر و بدون مشخصهٔ 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 بی حسی داخل نخاعی توسط سوزن کویینک شمارهٔ ۲۵ اقدام می کرد. لازم به ذکر است که محلول مورد نظر قبل از تزریق توسط ۱ میلی لیتر از مایع مغزی – نخاعی رقیق می گشت. سیس بیمار را به وضعیت خوابیده به پشت ٔ بازگردانده و به مدت ۱۵ دقیقه برای بروز اثر دارو فرصت دادہ مےشد (متوسط زمان کافی برای تأثیر میدازولام و فنتانیل در مطالعات قبلی کمتر از ۸ دقیقه گزارش شده است). پس از سیری شدن زمان مزبور مجدداً نمرهٔ درد بیمار توسط فرد تزریق کننده و با همان روش قبلی اندازه گیری می شد و اطلاعات به دست آمده توسط فرد انجام دهنده در برگهٔ پرسشنامه تکمیل می گردید.

پس از ثبت اطلاعات به دست آمده، بیماران طبق پروتکل واحد ذیل، تحت بیهوشی عمومی قرار می گرفتند: فنتانیل ۲ میکرو گرم / کیلو گرم و ایزوفلوران ۰/۸٪

- ¹. Visual Analogue Scale
- ². pain score
- ³. prep and drep
- ⁴. Supine

(۳۰٪//۷۰٪) آتراکوریوم ۰/۵ میلی گرم / کیلو گرم تغییرات همودینامیک بیماران در حین عمل جراحي ابتدا به فاصلهٔ ۵ دقيقه تا ۲۰ دقيقه سيس به فاصلهٔ ۱۰ دقیقه تا ۶۰ دقیقه و سیس به فاصلهٔ هر ۱۵ دقیقه ثبت می گردید. در واحد ریکاوری یس از تعیین میزان بلوک حرکتی توسط معیار مقیاس بروماژ⁶ و نیز تعیین سطح هوشیاری بيماران توسط مقياس چهار نمرهاي، مجدداً ميزان درد بیماران طبق روش قبلی و توسط همان فرد، تعیین شده و در برگهٔ پرسشنامه ثبت می گردید. 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 می شد) ثبت شده و پرسشنامه مربوطه تکمیل می گردید. تعیین میزان درد بیماران توسط معیار VAS صورت می گرفت: - عدم وجود درد ۱۰ – بیشترین درد قابل تجسم و غیر قابل تحمل برای بیمار

القاء بيهوشي: تيوينتال ۴ ميلي گرم / کيلوگرم

نگهداری بیهوشی: اکسیژن / نایتروس اکسید

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 جفتی⁶ و آنووا^۹ و دادههای کیفی- اسمی با آزمون کای اسکوار^{۱۰} تجزیه و تحلیل شد. برای مقایسهٔ زمان نیاز به تزریق اولین داروی بی دردی بعد از عمل از آزمون کاپلان – مهیر^{۱۱} و برای مد نظر قراردادن مخدوش گرهای 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

فا جم محات دمگ

 ۲. 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 بین دو گروه از نظر آماری، تفاوت معنیداری نداشت (p-value ://۹۳۴).

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

F الف متوسط درد اولیهٔ 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 (۰/۰۰۱ > p-value).

ب- متوسط درد بیماران پس از گذشت ۱۵
 دقیقه از زمان تزریق داخل نخاعی در گروه F
 (۳/۷۰) به میزان ۱/۱۶ از گروه M (۳/۸۶) کمتر
 بود که این تفاوت از نظر آماری معنیدار نبود
 (p-value: ۰/۶۱۴).

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-value: ۰/۰۰۱).

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-value < ۰/۰۰۱).

۲. دادههای مربوط به اولین زمان تجویز مسکن و ادرار کردن بیماران به شرح زیر است:

الف- متوسط زمان بی دردی 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 معنی دار است (p-value < ۰/۰۰۱) (جدول ۴).

+- با توجه بهاین نکته که مدت زمان پی گیری بیماران در بخش، ۱۲ ساعت است و در طی این مدت نیز تعدادی از بیماران نیاز به تجویز داروی ضد درد در بخش پیدا می کنند لذا برای بررسی میزان بقای اثر بی دردی مداخلهٔ انجام شده در هر دو گروه (M و ۲) از آزمون کاپلان – مهیر نیز نمک گرفته شد. میانگین زمان برای نیاز به داروی ضد درد در گروه فنتانیل ' ۳/۳۲ (۲/۳–۳/۳: ۹۵٪) ضد درد در گروه فنتانیل ' ۳/۳۲ (۲/۳–۳/۳: ۹۵٪) و برای گروه میدازولام با فاصلهٔ اطمینان ۹۵٪ '۹۵ (۲/۵–۲/۸) است که این تفاوت با توجه به آزمون امتیازدهی لوگاریتمی (مانتل کاکس)^۲ از نظر آماری کاملاً معنی دار است کاکس) (p-value (۰/۰۰۱)

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
 معنی دار است (۲۱) (جدول ۴).

۴. وضعیت همودینامیک بیماران در هر دو گروه توسط بررسی متوسط فشار خون شریانی همراه با میزان خطا^۲ و فاصلهٔ اطمینان ۹۵٪ (۹۵٪ (۹۵٪ CI: در شکل ۲ ترسیم شده است. علیرغم مشاهدهٔ 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).

². Log Rank (Mantel Cox)

³. error bars

¹. Mean Arterial Pressure

Divoluo	شاهد (فنتانیل) گروه مداخله (میدازولام)		گروه شاهد (ف			
r-value	(تعداد ۳۰ نفر)	نفر)	(تعداد ۳۰ نفر)			
•/۵۶۵	$170/T \pm 8/0$	178/	$\gamma\pm\Delta/\epsilon$	تر جيوه)	فشار خون سیستولیک اولیه (میلیمن	
•/144	۹۲/۰± ۵/۴		$9\%/\cdot\pm\delta/\%$ (6)		فشار خون متوسط شریانی (میلیمت	
•/٢•۶	λ ٣/٩ ± ١٠/٩	٨٧/٧	$\Lambda V/\Upsilon \pm 9/1$		ضربان قلب اولیه (تعداد ضربان در دقیق)	
		نجام تزريق	دقيقه بعد از ا	بيماران ١۵	جدول ۲ : وضعیت همودینامیک	
م) P-value	هد (فنتانیل) گروه مداخله (میدازو د ۳۰ نفر) (تعداد ۳۰ نفر)		گروه شاه (تعداد			
·/• \\	$119/\Delta \pm V/V$	$177/7 \pm 9/6$		فشار خون سیستولیک (میلیمتر جیوه)		
· /۶۱۹	$\lambda\lambda/ m 9 \pm V/ m 9$	λ ٩/ λ ۴۴ ± ۶/V		متر جيوه)	فشار خون متوسط شریانی (میلی	
/139	$\lambda Y/Y \pm 11/Y$	$\lambda \gamma \Delta \pm \lambda \gamma$		ضربان قلب (دقيقه)		
	ق داخل نخاع	، از انجام تزری	زمانى متفاوت	ر فاصلەھاى	جدول ۳ : وضعیت درد بیماران د	
	گروه مداخله (میدازولام)		(فنتانيل)	گروه شاهد		
P-value	(تعداد ۳۰ نفر)		(تعداد ۳۰ نفر)			
< •/•••1 8/98		± 1/117 ۵/18 ±		•/949	متوسط درد اولیه بیماران (۱۰/ ؟)	
•/۶١۴ ٣/,		>± 1/4·V		1/114	متوسط درد دقیقه ۱۵ (۱۰/ ؟)	
< •/•• \	/・・) ア/・ ۶ ± 1/۶)		$1/89\pm \cdot/2\cdot V$		میزان افت درد (۱۰/ ؟)	
•/•• ١	۴/۹۳±۲	$r/2\pi \pm r/22$		•/&A	متوسط درد هنگام ترخیص از ریکاوری	
	ار	درار کردن بیم	اولين زمان اه	ی ضددرد و	جدول ۴: اولین زمان تجویز دارو	
	گروه مداخله (ميدازولام)		د (فنتانیل)	گروه شاهد		
P-value	(تعداد ۳۰ نفر)		۳۰ نفر)	(تعداد		
$\cdot/\cdot\cdot\cdot$ V/frd \pm r/·9		٣/•٩٢	<u> </u>		متوسط زمان بیدردی (ساعت) از زمان انجام تزریق IT	
•/•40	\cdot/\cdot 40 $\Delta/48 \lambda \pm 1/019$		۴/۶۰۱ ±	1/VFT	متوسط اولین زمان ادرار (ساعت) از زمان انحام تزریق IT	

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

Archive of SID



شکل ۱: توزیع ٦٠ بیمار مبتلاء به شکستگی اندام تحتانی (زیر زانو) در دو گروه دریاف کننده میدازولام و فنتانیل بر اساس میزان بقای اثر بیدردی توسط آزمون کاپلان – مهیر



ش**کل ۲:** توزیع ٦٠ بیمار مبتلاء 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^۲ است که

روشی نوین در کنترل درد بیماران محسوب میشود. برای این منظور از داروهای متعددی نیز استفاده شده است که میتوان به داروهای بی حس-کنندهٔ موضعی، مخدرها، کتامین، کلونیدین اشاره کرد و به تازگی نیز بحث استفاده از بنزودیازپینها به عنوان دارویی با اثر بی دردی مرکزی (در استفاده از روش نورآگزیال) و تقویت کنندهٔ اثر داروهای بی حسی موضعی مطرح شده است.

علی رغم وجود اطلاعات فراوان در زمینهٔ مکانیسم اثر بی دردی این دارو در مطالعات حیوانی و نیز کاربرد ایمن آن به صورت داروی افزودنی به داروهای بی حسی موضعی در فضای داخل نخاعی در مطالعات انسانی، تاکنون مطالعهای در زمینهٔ کارآیی این دارو به تنهایی در کنترل درد حاد بیماران نسبت به یک داروی صرفا ضد درد در یک روش تزریق یکسان در انسان انجام نگرفته است، درحالی که مطالعات مشابه حیوانی در تزریق منفرد میدازولام در فضای داخل منغی موجود است که حکایت از مؤثر نودن 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 مقایسهٔ 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 نورآگزیال بود. لذا پس از مطالعه بر روی ایمن بودن تزریق داخل نخاعی شکل فاقد مواد نگهدارندهٔ این دارو و یکسانسازی باریسیتهٔ دو

¹. neuraxial

۳. مدت زمان بی در دی تا زمان اولین تجویز داروی ضد درد در بخش، در گروه **M** (۲/۹۳ ± ۳/۰۹۳) به طور معنی دار طولانی تر از گروه **F** (۲/۲۴۴ ± ۳/۲۹۲) و با ۲/۰۰۱ > p-value بود. البته پس از انجام آزمون کاپلان – مهیر، میانگین زمان برای ۲/۳۰ نیاز به داروی ضد درد در گروه فنتانیل '۲۳۰ نیاز به داروی ضد درد در گروه میدازولام '۲۸۵ (۲/۳–۳/۳: ۹۵٪. CI.) بود که این تفاوت با توجه به آزمون (CI.*۹۵٪. CI) بود که این تفاوت با توجه به آزمون (۲/۳–۳/۳: ۹۵٪. این یافته نیز معنی دار است (۲۰۰۱) این یافته نیز با نتایج حاصل از اغلب مطالعات منطبق است ^{۱۰–۱۶}.

در مورد این کانور نیز عوامل مداخله در متعددی مثل آستانهٔ تحمل متفاوت درد بیماران، سوبژکتیو² بودن سنجش نمره درد، نحوهٔ بیحرکت سازی عضو جراحی شده (فاکتور وابسته به جراح) و وسعت منطقهٔ جراحی (البته سعی شده است با محدودکردن نمونهها بهشکستگیهای اندام تحتانی زیر زانو از میزان مداخلهٔ این فاکتور کاسته شود) مطرح هستند.

۴. فاصلهٔ زمانی تا اولین زمان ادرار کردن بیماران در بخش به طور معنی داری (p-value : (-1/6) و \mathbb{F} کروه \mathbb{M} (-1/6) طولانی تر از گروه \mathbb{F} کروه \mathbb{F} (-1/6) طولانی تر از گروه -1/7 (-1/7) بود. البته در مورد این فاکتور عوامل مداخله گری همچون وضعیت هیدراتاسیون اولیهٔ بیمار، وضعیت هیدراتاسیون بیمار طی عمل وضعیت همو گلوبین بیمار، میزان خونریزی حین عمل (البته این فاکتور با بستن تورنیکه به اندام تحتانی بعید به نظر می درسد) و ... را می توان مطرح کرد.

لازم به ذکر است که مطالعات ضد و نقیضی در مورد عوارض جانبی نوروتوکسیک^۷ تزریق داخل نخاعی میدازولام موجود است. البته در بیشتر مطالعات چنین عوارضی گزارش نشده است^{۲۰-۲۱}. ۵. در مورد وضعیت همودینامیک بیماران در حین عمل از شاخص متوسط فشار شریانی استفاده شد.

⁷. NEUROTOXIC

دارو، به انجام مداخله و بررسی اثر این دارو بر میزان افت نمرهٔ درد حاد بیماران اقدام کردیم. در این مطالعه نتایج زیر حاصل شد:

 این دوز از داروی میدازولام (۴ میلی گرم) در مقایسه با فنتانیل (۴۰ میکروگرم) از نظر آماری به صورت معنی داری در میزان افت نمرهٔ درد حاد بيماران مؤثرتر بوده است. اين يافته با مطالعة آقاي بیهر ٔ و همکاران در دانشگاه تل آویو در سال ۱۹۹۶ که از تزریق داخل نخاعی میدازولام به تنهایی یا همراه فنتانیل برای انجام لاپاراتومی روی موش انجام داده بودند، مطالعهٔ آقای پراکاش^۲ و همکاران در دانشگاه واردمن مهاویر^۳دهلی نو (هندوستان) در سال ۲۰۰۶ که از تزریق همزمان میدازولام با بوییواکائین 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 بوییواکائین بررسی شده بود) و نیز یک مطالعهٔ موردی بر روی خانمی مبتلاء به درد نوروتیک هریسی که توسط آقای کاناورو^۴ در دانشگاه تورین (ایتالیا) در سال ۲۰۰۶ انحام شده بود کاملاً منطبق است^{۲۰۱}.

۲. اگرچه میزان افت درد در گروه M (۱/۶۱۷± 1 /۵۰۷) به طور معنی داری بیش از گروه F (1 /۵۰۷) $\pm (^{1}$ /۶۹) بود (1 -۷) و ال 1 /۶۹) بود از عدم یکسان بودن نمره درد 1 که این تفاوت، ناشی از عدم یکسان بودن نمره درد 1 که این تفاوت، ناشی از عدم یکسان بودن نمره درد 1 حاد اولیه در گروه F (1 /۹۴۹) و گروه M 1 تفاوت معنی دار حتی پس از تطبیق اثر پایه 6 به 1 تفاوت معنی دار حتی پس از تطبیق اثر پایه 6 به 1 به ازمون رگرسیونی همچنان به نفع گروه M باقی ماند (1 /۰۲۹). این عدم یکسان سازی به طور ناخواسته و علی رغم به کار بردن روش اعداد تصادفی در تقسیم بیماران به دو گروه M و 1 پیش آمده است.

- ¹. M. Bahar
- ². S. Prakash
- ³. Vardhman Mahavir
- ⁴. S. Canavero
- ⁵. base line

⁶. subjective

محدوديتهاى تحقيق

با توجه به فراوان بودن عوامل مداخله گر در تحقیق و سوبژکتیو بودن بیان درد (از نظر تفاوتهای ساختاری بدن در رویارویی با درد و درک متفاوت بیماران از یک محرک دردناک)، نحوهٔ اجرای کار کمی پیچیده بود. لذا یافتن بیماران و شرایط مناسب یکسانسازی آنها از نظر میزان محرک دردناک اولیه برای به حداقل رساندن عوامل مداخله گر 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-value:۰/۰۵۱). 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 می سد 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 شربانی به مقدار واقعی بابه باشد (شکل ۲).

REFERENCES

1. Kehlet II, 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. /11Cousins 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. Schwieger 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 Midazoalm 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.