

بررسی اثرات مادری و نوزادی افزودن میدازولام به بوپرواکابین تحت بی‌حسی

توأم اسپینال- اپیدورال در سزارین انتخابی

چکیده

زمینه و هدف: بی‌حسی اپیدورال- اسپینال یکی از روش‌های جدیدی است که برای ایجاد بی‌حسی کافی در اعمال جراحی به کار می‌رود. به منظور کاهش اثرات جانبی این روش و افزودن طول مدت بی‌دردی و شروع سریع‌تر آن از افزودن داروهای گوناگونی استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات مادری و نوزادی افزودن میدازولام به بوپرواکابین به روش اسپینال- اپیدورال در زنان تحت عمل جراحی سزارین انتخابی می‌باشد.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور طراحی و اجرا شد. ۹۰ بیمار زن منطبق بر معیارهای ورود و خروج که جهت انجام سزارین انتخابی به بیمارستان حضرت رسول اکرم ارجاع داده شده بودند، انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. روش ایجاد بی‌دردی اسپینال- اپیدورال با استفاده از بی‌حس‌کننده موضعی بوپرواکابین ۰/۵٪ می‌باشد. در این بررسی، به یک گروه فقط ۲ میلی‌لیتر بوپرواکابین و در دو گروه دیگر ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم (mg) میدازولام به بوپرواکابین افزوده شد. زمان رسیدن به بلوک حسی و حرکتی، میزان آرامبخشی و زمان درخواست مسکن پس از عمل به همراه عوارض جانبی مادری و نوزادی مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین دو گروه در صورت تبعیت از توزیع نرمال، به ترتیب از آزمون کای دو و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) استفاده شد. سطح معنی‌دار در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS V. 13 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: زمان رسیدن به حداکثر بلوک حسی و حرکتی در گروه میدازولام به طور معنی‌داری کمتر از بوپرواکابین بود که این مساله در خصوص میدازولام ۵ میلی‌گرم کمترین میزان را به خود اختصاص داد. همچنین، میزان آرامبخشی بیشتر مربوط به میدازولام ۵ میلی‌گرم بود. افزودن میدازولام به طور معنی‌داری زمان درخواست مسکن را در مادران پس از عمل کاهش می‌دهد. شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده، تهوع و استفراغ بود که در بیش از ۷۰٪ مادران گروه بوپرواکابین تنها را در بر می‌گرفت. از نظر سایر عوارض جانبی، سه گروه هیچ اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که افزودن میدازولام به طور قابل ملاحظه‌ای موجب تسریع در بلوک حسی و حرکتی و افزایش میزان آرامبخشی می‌شود. همچنین، میدازولام می‌تواند تهوع و استفراغ ناشی از بوپرواکابین اپیدورال را به طور معنی‌داری کاهش دهد. از طرفی دیگر، عوارض مادری و نوزادی را نیز افزایش نمی‌دهد.

کلیدواژه‌ها: ۱- بی‌حسی اسپینال- اپیدورال ۲- میدازولام ۳- بوپرواکابین ۴- بلوک حسی- حرکتی ۵- سزارین

*دکتر فرناد ایمانی I

دکتر محمدحسین میردهقان II

دکتر سعیدرضا انتظاری III

دکتر ابوالفضل مهدیزاده کاشی IV

مقدمه

بی‌حسی با بوپرواکابین وجود دارد می‌توان به شروع اثر تاخیری، احتمال بروز بی‌دردی ناکافی و غیره نام برد. افزودن داروهای گوناگونی به محلول بی‌حسی برای کاهش این اثرات ناخواسته مورد مطالعه قرار گرفته است. گیرنده‌های بنزودیازپین در سراسر سیستم عصبی از جمله طناب نخاعی وجود دارند و اتصالاتی نیز با گیرنده‌های GABA نیز نشان می‌دهد^(۱). مطالعات نشان داده است که

بی‌حسی اپیدورال- اسپینال، یکی از روش‌های جدیدی است که برای ایجاد بی‌حسی کافی در سزارین به کار می‌رود. این روش، دارای مزایای بی‌حسی اسپینال (شروع اثر سریع) و اپیدورال (امکان گذاردن کاتتر برای تزریق مداوم داروی بی‌حسی) می‌باشد^(۱). بوپرواکابین ۰/۵٪ یکی از داروهای بی‌حس‌کننده موضعی بوده که برای این منظور از آن استفاده می‌شود. از معایبی که به دنبال روش‌های

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر محمدحسین میردهقان جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیهوشی با راهنمایی دکتر فرناد ایمانی، سال ۱۳۸۶. (I) دانشیار و متخصص بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران (مؤلف مسؤول)

(II) متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، تهران، ایران

(III) استادیار و متخصص بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

(IV) استاد و متخصص بیماری‌های زنان و زایمان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

به عنوان یک داروی آرامبخش در قبل از عمل یا داروی خواب‌آور در طول عمل و نیز به‌عنوان آرامبخش در حین زایمان مورد استفاده قرار گرفته است. در این مطالعه سعی شده است تا در یک کارآزمایی بالینی تأثیر افزودن میدازولام به صورت اپیدورال در روش ایجاد بی‌دردی اسپینال- اپیدورال با بوپیواکابین، عوارض احتمالی مادری و نوزادی مورد بررسی قرار گیرد؛ چرا که به صورت نظری این احتمال وجود دارد که میدازولام سیستمیک موجود در مادر و یا نوزاد تأثیر بگذارد. در مطالعات مقدماتی در این خصوص، بی‌خطر بودن آن نشان داده شده است.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور (Double Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial) طراحی و اجرا شد. پروپوزال طرح به تایید گروه و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران رسید. جمعیت مورد مطالعه شامل زنان بارداری بودند که جهت انجام سزارین انتخابی در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) طی سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ پذیرش شدند. نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت غیرتصادفی ساده بود. بدین معنی که مادرانی که منطبق با معیارهای ورود و خروج بودند در صورت تمایل و پس از کسب رضایت، وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی بلوکی (Block Randomization) به ترتیب در سه گروه مقایسه شامل گروه A، مادرانی که تحت بی‌حسی اسپینال- اپیدورال بوپیواکابین ۰/۵٪ تنها قرار می‌گرفتند؛ گروه B، مادرانی که تحت بی‌حسی اسپینال- اپیدورال بوپیواکابین ۰/۵٪ به همراه ۲/۵ میلی‌گرم میدازولام قرار می‌گرفتند و گروه C، مادرانی که تحت بی‌حسی اسپینال- اپیدورال بوپیواکابین به همراه ۵ میلی‌گرم میدازولام قرار می‌گرفتند؛ قرار داده شدند. معیارهای ورود به این مطالعه شامل مادران بین ۱۸ تا ۴۵ سال، اندیکاسیون انجام

بنزودیازپین‌ها، با استفاده از مدولاسیون گیرنده‌های GABA، انتقال سیگنال‌های حسی درد در طناب نخاعی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.^(۳) علاوه بر آن، برخی از ترکیبات داخلی مشابه با بنزودیازپین‌ها، در مایع مغزی نخاعی به دست آمده است.^(۴)

میدازولام، یکی از ترکیبات گروه بنزودیازپین‌ها بوده که به عنوان یک داروی آرامبخش در قبل از عمل یا داروی خواب‌آور در طول عمل و نیز به عنوان آرامبخش در حین زایمان مورد استفاده قرار گرفته است. بسیاری از مطالعات حیوانی نشان داده است که تجویز اینتراتکال بنزودیازپین‌ها اثرات بی‌دردی از خود نشان می‌دهد^(۵ و ۶). اولین گزارش انسانی در این خصوص با استفاده از یک ترکیب بنزودیازپین یعنی دیازپام بود که به‌طور اتفاقی در یک بیمار تجویز شد.^(۷) در این بیمار، پس از تزریق اتفاقی دیازپام، فلج حسی و حرکتی به همراه اثرات سداتیو قابل برگشتی مشاهده شد. با این وجود به دلیل محلول در چربی بودن این ترکیبات، می‌تواند موجب سمیت عصبی (نوروٹوکسیسیٹی) گردد.^(۸) اما تا به حال مطالعات در حیوانات و انسان، این عارضه را در دوزهای متداول معمول آشکار نکرده است.^(۹-۱۰)

در گروه ترکیبات بنزودیازپینی که به‌طور بالینی در دسترس موجود است، میدازولام تنها ترکیب محلول در آب بوده که میزان تحریک‌پذیری بافتی آن قابل ملاحظه نمی‌باشد. بر اساس مطالعات اولیه، نشان داده شده است که تزریق اینتراتکال یا اپیدورال میدازولام موجب اثرات بی‌دردی در مردان گشته است^(۱۱-۸). همچنین، در مطالعه بالینی دیگری نشان داده شده است که تزریق اپیدورال- میدازولام روی درد سوماتیک پس از عمل موثر می‌باشد، ولی هیچ اثری بر روی درد احشائی ندارد^(۱۲ و ۱۳). بر اساس مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که تزریق اپیدورال یا اینتراتکال میدازولام در ترکیب با یک بی‌حس‌کننده موضعی می‌تواند در بهبود کیفیت بی‌دردی در حین انجام اعمال جراحی تأثیر قابل ملاحظه‌ای گذارد، بدون اینکه خطراتی را برای بیمار به همراه داشته باشد. تاکنون از میدازولام

سزارین الکتیو، وضعیت ASA I و تکمیل فرم رضایت‌نامه جهت ورود به مطالعه بود. در صورت انجام سزارین به صورت غیرالکتیو، وجود هرگونه بیماری زمینه‌ای برای مادر (افزایش فشار خون، دیابت، اختلالات انعقادی)، عوامل تهدیدکننده جنین (جفت جدا شده، اکلامپسی، زجر جنینی، نارس بودن جنین)، سابقه اعتیاد به موادمخدر یا الککل، حساسیت به بی‌حس‌کننده‌های موضعی یا به بنزودیازپین‌ها، اختلال در ستون فقرات و عدم امکان انجام روش اپیدورال و عفونت موضعی در محل تزریق، بیماران از مطالعه خارج می‌شدند.

در ابتدا پس از آگاهی در زمینه روش کار و کسب رضایت از آنان، بیماران مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از قرار گرفتن بیماران روی تخت اتاق عمل و گذاردن آنژیوکت شماره ۱۸ (سبز) در یکی از دست‌های بیماران، ۵۰۰ سی‌سی رینگر داده شد. مانیتورینگ شامل الکتروکاردیوگرام، پالس اکسیمتری، اندازه‌گیری غیرتهاجمی فشارخون و ضربان قلب انجام شد. بیماران در وضعیت پهلوی چپ قرار گرفته و پس از پرپ و شستشو با بتادین و الککل و تزریق بی‌حسی موضعی با ۴ میلی‌لیتر لیدوکابین ۲٪، به وسیله سوزن شماره ۱۷ اپیدورال از طریق فضای سوم و چهارم کمری با روش قطره‌ای وارد فضای اپیدورال شده و سپس با عبور سوزن اسپینال ۲۷ از آن، یکی از محلول‌ها اسپینال که توسط فرد دیگری آماده شده است به داخل فضای نخاعی و به آهستگی در مدت ۵ ثانیه تزریق گردید. این محلول‌ها در گروه شاهد A (بویپواکابین تنها) شامل ۲ میلی‌لیتر بویپواکابین ۰/۵٪، در گروه دوم (B) میدازولام با دوز ۲/۵ میلی‌گرم (۰/۵ میلی‌لیتر با استفاده از سرنگ انسولین) و در گروه سوم (C)، میدازولام با دوز ۵ میلی‌گرم (۱ میلی‌لیتر با استفاده از سرنگ انسولین) هم به آن‌ها افزوده شد. پس از خارج کردن سوزن اسپینال، کاتتر اپیدورال گذاشته شد. بلافاصله بیماران در وضعیت درازکش قرار داده شده و ماسک اکسیژن صورت با جریان ۶ لیتر در دقیقه روی

صورت بیماران گذاشته و بلوک حسی و حرکتی و سایر معیارها هر ۲ دقیقه تا ۱۵ دقیقه، و بعد از آن هر ۵ دقیقه تا نیم ساعت و سپس هر ۱۰ دقیقه تا پایان جراحی ارزیابی شدند. بلوک حسی با سوزن کند و بلوک حرکتی با خم کردن مفصل ران، زانو، و مچ ارزیابی شد. زمان شروع بی‌حسی در سطح T6 (بالاترین سطح بی‌حسی در نظر گرفته می‌شود)، زمان پسرقت دو درماتوم، زمان رسیدن به بلوک کامل حرکتی، زمان رسیدن به حداکثر نمره آرامبخشی، مدت زمان باقی ماندن در حداکثر آرامبخشی در طول جراحی و در ریکاوری مورد ارزیابی قرار گرفت. نمره‌بندی بلوک حرکتی بدین شکل بود که: ۱) عدم توانایی در خم کردن مفصل مچ پا؛ ۲) عدم توانایی در خم کردن مفصل زانو؛ ۳) عدم توانایی در خم کردن مفصل ران. همچنین نمره آرامبخشی به صورت زیر ارزیابی شد: صفر) بی‌قرار؛ ۱) بیدار؛ ۲) خواب‌آلود؛ ۳) آرامبخشی سطحی (خواب که با صدا کردن بیدار می‌شود)؛ ۴) آرامبخشی متوسط (خواب که با تحریک دردناک بیدار می‌شود)؛ ۵) آرامبخشی شدید (خواب که با هیچ‌گونه تحریک دردناک بیدار نمی‌شود). پس از خروج نوزاد، نمره آپگار در دقیقه اول و پنجم محاسبه و ثبت شد. علاوه بر آن، اکسی‌توسین ۳۰ واحد انفوزیون می‌گردید. در صورت افت فشار خون قبل از خروج نوزاد، به میزان بیشتر از ۲۰٪ پایه، اقدام به جابجایی رحم به طرف چپ و افزایش سرعت تزریق مایعات کریستالوئید و تزریق ۱۰ میلی‌گرم افرین صورت می‌گرفت. برای درمان تهوع و استفراغ، از متوکلوپرامید ۱۰ میلی‌گرم و برای افت ضربان قلب به کمتر از ۶۰ در دقیقه از آتروپین ۰/۵ وریدی استفاده شد. در صورت بروز آپنه (بیشتر از ۲۰ ثانیه)، عدم توانایی در صحبت کردن، از دست دادن هوشیاری و عدم پاسخ به تحریکات اقدام به لوله‌گذاری تراشه و بیهوشی عمومی گردید. در صورت افت آپگار نوزاد به کمتر از ۷، اقدامات احیاء شامل اکسیژن با ماسک صورت و در صورت افت به کمتر از ۵، لوله‌گذاری تراشه در نوزاد انجام گرفت.

بروز عوارضی همچون تهوع و استفراغ، کاهش ضربان قلب (کمتر از ۶۰ بار در دقیقه)، افت فشار خون (بیش از ۲۰٪ پایه)، کاهش تعداد تنفس (کمتر از ۶ بار در دقیقه) و کاهش سطح هوشیاری موارد در پرونده بیمار ثبت شد. در صورت بی‌دردی ناکافی در طول جراحی و تا یک ساعت در ریکاوری، ابتدا از طریق کاتتر اپیدورال ۱۰ میلی‌لیتر بویپوآکایین تزریق گردید و در صورت عدم ایجاد بی‌دردی کافی در مدت ۱۰ دقیقه، ۵ میکروگرم سوفنتانیل وریدی تزریق گشت. پس از پایان جراحی، بیماران به ریکاوری منتقل و برای یک ساعت تحت مراقبت قرار گرفتند. سپس بیماران به بخش منتقل شده و علائم و عوارض هر ۲ ساعت تا ۱۲ ساعت بعد توسط دستیار بیهوشی بررسی شد. در صورت وجود درد در بخش، از طریق کاتتر اپیدورال ۱۰ میلی‌لیتر بویپوآکایین ۲۵٪ تزریق گردید. همچنین، زمان درخواست مسکن و میزان بویپوآکایین اپیدورال مصرفی تا ۱۲ ساعت بعد هم ثبت گردید.

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS V. 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. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین دو گروه در صورت تبعیت از توزیع نرمال، به ترتیب از آزمون کای دو و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) استفاده شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، سه گروه ۳۰ نفری (در مجموع ۹۰ نفر) در سه گروه تحت درمان بویپوآکایین، بویپوآکایین در ترکیب با ۲/۵ میلی‌گرم میدازولام و بویپوآکایین در ترکیب با ۵ میلی‌گرم میدازولام مورد بررسی قرار گرفتند. همان‌گونه که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود اختلاف معنی‌داری بین سه گروه از لحاظ توزیع سنی و

متوسط زمان انجام سزارین به دست نیامد. بی‌حسی به سطح T6 در گروه بویپوآکایین در ترکیب با میدازولام ۵ میلی‌گرم (گروه C) در کمترین زمان یعنی ۲ دقیقه حاصل شد و تمامی بیماران در این زمان به این سطح بی‌حسی دست یافتند. این در حالی است که در گروه بیماران بویپوآکایین و میدازولام ۲/۵ میلی‌گرم (گروه B) این زمان به طور متوسط $9/9 \pm 2/6$ دقیقه و در گروه بویپوآکایین تنها (گروه A) به طور متوسط $9/9 \pm 6/3$ دقیقه به دست آمد ($p < 0/001$) (جدول شماره ۱). دیرترین زمان پسرفت در گروه بیماران بویپوآکایین و میدازولام ۵ میلی‌گرم (گروه C) بود که به طور متوسط برابر با $13/4 \pm 9/6$ دقیقه پس از شروع تزریق به دست آمد. این در حالی است که کمترین زمان مربوط به گروه بویپوآکایین تنها (گروه A) تعلق داشت ($p < 0/001$).

همان‌گونه که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود در گروهی که در آن‌ها از بویپوآکایین به همراه میدازولام ۵ میلی‌گرم (گروه C) استفاده شده است، تمامی مادران طی ۲ دقیقه پس از تزریق به بلوک کامل حرکتی رسیدند. سریع‌ترین برگشت نیز مربوط به گروهی بود که در آن‌ها تنها از بویپوآکایین (گروه A) استفاده شده بود (جدول شماره ۲). این مسأله نیز در خصوص برگشت بلوک حرکتی به یک نمره کمتر (زمان شروع برگشت بلوک حرکتی) نیز به دست آمد. بدین شکل که مادرانی که در آن‌ها بویپوآکایین تنها (گروه A) استفاده شده بود به طور متوسط تنها پس از 8 ± 39 دقیقه از تزریق، بلوک حرکتی آن‌ها به یک نمره کمتر کاهش یافت. این در حالی است که در دو گروه میدازولام (B و C) این زمان به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت (جدول شماره ۲).

نتایج به دست آمده از زمان رسیدن به حداکثر امتیاز آرامبخشی در سه گروه در جدول شماره ۱ آورده شده است. کوتاه‌ترین زمان مربوط به مادرانی بود که در آن‌ها بویپوآکایین به همراه میدازولام ۵ میلی‌گرم استفاده شد. این در حالی است که دیرترین زمان رسیدن به حداکثر

جدول شماره ۱. مشخصات بیماران و اثربخشی افزودن میدازولام در سه گروه مورد مقایسه. تمامی موارد به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده است.

	بویپواکایین + نرمال سالین	بویپواکایین + ۲/۵ mg میدازولام (اسپینال- اپیدورال)	بویپواکایین + ۵ mg (اسپینال-اپیدورال)	p-value
سن (سال)	۲۸/۱ \pm ۶/۲	۲۸/۴ \pm ۵/۶	۲۶/۷ \pm ۵/۴	P=۰/۴۸۷
مدت انجام سزارین (ساعت)	۲/۶ \pm ۱/۲۸	۶/۵ \pm ۴/۲۸	۷/۲۶ \pm ۴/۵	
زمان رسیدن به سطح T6 (دقیقه)	۹/۰ \pm ۳/۶	۹/۰ \pm ۶/۲	۲ \pm ۰	< ۰/۰۰۱
زمان پسرقت دو درماتوم (دقیقه)	۸/۳۳ \pm ۱/۶	۹/۸ \pm ۳/۶۰	۶/۹۶ \pm ۴/۱۳	< ۰/۰۰۱
زمان رسیدن به بلوک کامل حرکتی (دقیقه)	۹/۰ \pm ۳/۶	۶/۲ \pm ۲/۱	۲ \pm ۰	< ۰/۰۰۱
زمان شروع برگشت از بلوک کامل حرکتی (دقیقه)	۸ \pm ۳۹	۳/۱۶ \pm ۵/۱۱۱	۳/۱۹۳ \pm ۱/۱۸	< ۰/۰۰۱
زمان رسیدن به حداکثر نمره آرامبخشی (دقیقه)	۴/۵ \pm ۳/۱۳	۳/۲ \pm ۱/۱	۲/۰ \pm ۲	< ۰/۰۰۱
مدت زمان باقی ماندن در حداکثر نمره آرامبخشی (دقیقه)	۶/۱ \pm ۵/۳۵	۸/۷ \pm ۲/۵۸	۵/۱۲ \pm ۲/۸۳	< ۰/۰۰۱
زمان درخواست اولین مسکن پس از عمل (ساعت: دقیقه)	۳/۴۲ \pm ۰/۲۵	۷/۲۱ \pm ۰/۴۹	۱۰/۵۱ \pm ۰/۳۹	< ۰/۰۰۱

جدول شماره ۲. توزیع عوارض مادری و نوزادی در سه گروه مورد مقایسه

	بویپواکایین + نرمال سالین	بویپواکایین + ۲/۵ mg میدازولام (اسپینال-اپیدورال)	بویپواکایین + ۵ mg میدازولام (اسپینال-اپیدورال)	p-value
تهوع و استفراغ (درصد)	۲۲ (٪۳/۷۳)	۳ (٪۱۰)	۱ (٪۳/۳)	p< ۰/۰۰۱
هیپوتانسیون (درصد)	۳ (٪۱۰)	۳ (٪۱۰)	۲ (٪۷/۶)	p=۰/۸۷۲
برادی کاردی (درصد)	۱ (٪۳/۳)	۲ (٪۷/۶)	۲ (٪۷/۶)	p=۰/۸۰۹
کاهش سطح هوشیاری (درصد)	۱ (٪۳/۳)	۱ (٪۳/۳)	۱ (٪۳/۳)	p=۰/۹۹۸
وضعیت آپگار دقیقه اول نوزاد				
۱۰	—	—	—	
۹	۱	—	۱	
۸	۲۶	۲۷	۲۶	
۷	—	—	۱	
۶	۳	۲	۱	
۵	—	۱	۱	
وضعیت آپگار دقیقه پنجم نوزاد				
۱۰	—	—	۲	
۹	۲۷	۲۹	۲۶	
۸	۳	۱	۲	
افت آپگار نوزاد (درصد)	۴ (٪۳/۱۳)	۳ (٪۱۰)	۳ (٪۱۰)	p= ۰/۸۹۴

آرامبخشی مربوط به گروه بویپوآکابین بود ($p < 0/001$). بین دو گروه میدازولام ۲/۵ میلی‌گرم و میدازولام ۵ میلی‌گرم از نظر زمان شروع حداکثر آرامبخشی هیچ اختلاف معنی‌داری به دست نیامد ($P=0/996$). همچنین مادرانی که در آنها تنها از بویپوآکابین استفاده شد، به طور متوسط $5/3 \pm 6/10$ دقیقه حداکثر آرامبخشی آنها به طول انجامید که در مقایسه با دو گروه دیگر کمترین زمان بود. در حالی که بیشتر زمان باقی ماندن در حداکثر آرامبخشی مربوط به گروه میدازولام ۵ میلی‌گرم و در سپس در گروه میدازولام ۲/۵ میلی‌گرم بود ($p < 0/001$).

متوسط زمان درخواست مسکن پس از عمل سزارین (زمان تجویز بویپوآکابین اپیدورال بعد از عمل) در گروه بویپوآکابین تنها ۳:۴۲ ساعت با انحراف معیار ۲۵ دقیقه به دست آمد. در حالی که در گروه‌های میدازولام ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم به ترتیب این زمان ۷:۲۱ ساعت و ۱۰:۵۱ ساعت به دست آمد؛ که به لحاظ آماری دو گروه میدازولام اختلاف معنی‌داری با گروه مادران بویپوآکابین تنها داشتند ($p < 0/001$). در ضمن در تمام بیماران دو گروه بویپوآکابین تنها و بویپوآکابین به همراه میدازولام ۲/۵ میلی‌گرم، بویپوآکابین اپیدورال تجویز شده است ولی در گروه میدازولام ۵ میلی‌گرم (گروه C)، برای ۹ بیمار درخواستی برای تجویز مسکن صورت نگرفت.

وضعیت آپگار نوزادان در دقیقه اول و پنجم در جدول شماره ۲ آورده شده است. به لحاظ آماری هیچ اختلاف معنی‌داری از نظر وضعیت آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان بین سه گروه مورد مطالعه به دست نیامد. همچنین، وضعیت عوارض جانبی گزارش شده در مادران نیز در جدول شماره ۲ آورده شده است. شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده توسط مادران، بروز تهوع و استفراغ بوده است که این میزان به طور قابل ملاحظه‌ای در گروه مادرانی که در آنها تنها از بویپوآکابین استفاده شده بود، بیش از دو گروه میدازولام بود ($p < 0/001$). عوارض جانبی گزارش شده

دیگر شامل افت فشار خون، برادی کاردی و کاهش سطح هوشیاری بود که میزان به دست آمده بین سه گروه کاملاً مشابه بود. از نظر نوزادی نیز مهم‌ترین مساله، افت آپگار نوزاد بود. در مجموع، ۱۰ نوزاد در سه گروه دچار کاهش آپگار شدند که توزیع آن بین سه گروه کاملاً مشابه بود. در گروه بویپوآکابین، در چهار مورد آپگار پنجم ۳ نمره نسبت به آپگار اول کاهش داشت. در گروه میدازولام ۲/۵ میلی‌گرم، در سه مورد آپگار پنجم دو نمره نسبت به آپگار اول کاهش داشت و در گروه میدازولام ۵ میلی‌گرم در سه مورد آپگار پنجم دو نمره نسبت به آپگار اول کاهش داشت.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که افزودن میدازولام در هر دو دوز مذکور، از بویپوآکابین تنها، بلوک حسی و حرکتی سریع‌تری ایجاد کرده است. این تأثیر میدازولام در دوز ۵ میلی‌گرم بیش از ۲/۵ میلی‌گرم بوده است، اگر چه آثار کلینیکی آن محدود به ۱۲ ساعت بعد از عمل بود مطالعات پیش بالینی، نقش رسپتورهای بنزودیازپینی نخاع را در فعالیت ضدگیرنده درد میدازولام اینتراتکال نشان داده است^(۱۴ و ۱۵). در مطالعه دیگری که روی انسان صورت گرفت، نشان داده شد که تزریق میدازولام اینتراتکال اثرات ضد درد سوماتیک پس از عمل جراحی دارد، ولی هیچ اثری روی درد احشائی ندارد^(۱۲ و ۱۳) همچنین، اثرات موثر درمانی میدازولام در بهبود دردهای مزمن کمر نشان داده شده است^(۸) و نیز این اثر بی‌دردی اپیدورال و کودال میدازولام در بزرگسالان و کودکان در ترکیب با بی‌حس‌کننده‌های موضعی نشان داده شده است^(۱۶). اگر چه مطالعات تصادفی کمی در خصوص استفاده از اینتراتکال میدازولام برای کنترل دردهای بعد از عمل وجود دارد، Valentine و همکارانشان بی‌دردی سودمند با ۱ میلی‌گرم میدازولام اینتراتکال با بویپوآکابین بعد از

زایمان را نشان دادند. اگرچه این از نظر آماری قابل توجه بود، ولی از نظر بالینی اثرش نامشخص بود. به همراه اثرات بی‌دردی اینترتاکال میدازولام ۲ میلی‌گرم به همراه بویپواکایین، باعث بهبود کیفیت و مدت بی‌دردی از عمل شد^(۱۷). همچنین، در مطالعه دیگری افزایش مدت بی‌دردی بعد از عمل میدازولام اینترتاکال با بویپواکایین در بیماران تحت جراحی آرتروسکوپی نشان داده شد^(۱۸). نتایج مطالعه حاضر اثرات وابسته به دوز ترکیب اینترتاکال میدازولام و بویپواکایین را مشخص نمود. ضمن آنکه این مطالعه در بیماران تحت سزارین صورت گرفت که در مقایسه با سایر عمل‌ها، هم وسیع‌تر و هم دردناک‌تر است و این اختلاف می‌تواند مدت بی‌دردی را بین عمل‌های متعدد توجیه نماید. در این مطالعه، اثرات میدازولام اینترتاکال ۵ میلی‌گرم به مراتب بهتر از ۲/۵ میلی‌گرم بود، اگر چه هر دو نسبت به بویپواکایین تنها نتایج آماری قابل توجه داشتند.

مطالعه دیگری اثرات ضد استفراغ و تهوع میدازولام ۲ میلی‌گرم و لیدوکائین ۰/۵٪ اینترتاکال در بیماران سزاریینی را نشان داد^(۱۹). این اثر در این مطالعه به طور قابل توجهی در گروه‌های میدازولام با بویپواکایین نسبت به بویپواکایین تنها بیشتر بود، درحالی‌که در مطالعه دیگری این اثر میدازولام اینترتاکال کاملاً مشهود نبود که شاید به علت پوشانده شدن این اثر توسط مورفین مصرفی در PCA بیماران بعد از عمل بوده است^(۵).

یکی از خطرات جدی تجویز اینترتاکال هر دارویی، نوروکسیسیتی است. با توجه به این موضوع یافته‌های مربوط به میدازولام غیر قابل استنتاج است و مطالعات در حیوانات هیچ اثر نوروکسیسیتی را نشان نداد^(۸، ۱۰ و ۲۰). در این مطالعه از دوزهایی استفاده شد که قبلاً دوز بالاتر از آن استفاده شده بود و اثرات نوروکسیسیتی با این دوزها در هیچ رفرانسی نیامده است. همچنین در مطالعه‌ای استفاده ۴ میلی‌گرم در روز در سه بیمار برای بهبود دردهای مقاوم مزمن گزارش شده است^(۲۱) و

تحقیقات بر روی مدل‌های انسانی و حیوانی نشان داده است که میدازولام اینترتاکال در دوزهای معمول باعث آسیب بافتی نشده است^(۳، ۲۲ و ۲۳). ولی به هر حال استفاده از میدازولام، با توجه به اثر گزارش شده نوروکسیسیتی برگشت‌پذیر روی یک خرگوش باید با احتیاط همراه باشد. ولی تا امروز هیچ علائم کلینیکی نوروکسیسیتی ناشی از میدازولام در انسان گزارش نشده است^(۵، ۲۴ و ۲۵). در مطالعه حاضر بیماران از نظر علائم نوروکسیسیتی و علائم اورولوژیک تا یک هفته بعد از عمل پیگیری شدند که علائمی در هیچ‌کدام از بیماران مشاهده نشد. از نظر عوارض مادری و نوزادی و وضعیت آپگار نوزادان اختلاف معنی‌داری بین سه گروه به دست نیامد.

محدودیت‌هایی در این مطالعه وجود داشت. از جمله این مطالعه نمی‌تواند عارضه نوروکسیسیتی را بحث کند؛ چون بیماران فقط تا یک هفته کنترل شدند و از هیچ‌کدام از نوزادان نمونه‌گیری از گازهای خون بند ناف به عمل نیامد. در نتیجه لازم است مطالعات بیشتری انجام شود.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر که به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور انجام شده است، نشان داد که افزودن میدازولام (۲/۵ و ۵ میلی‌گرم) به بویپواکایین در مقایسه با بویپواکایین تنها (که به صورت اسپینال برای بی‌دردی مادرانی که تحت سزارین انتخابی قرار می‌گیرند) بلوک حسی و حرکتی سریع‌تری ایجاد کرده است. این تاثیر میدازولام در دوز ۵ میلی‌گرم بیش از ۲/۵ میلی‌گرم بوده است. همچنین، اثر مشابهی بر افزایش مدت آرامبخشی در مادرانی که میدازولام دریافت کرده بودند، به دست آمد. از نظر عوارض مادری و نوزادی و وضعیت آپگار نوزادان، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه به دست نیامد و حتی بروز تهوع و استفراغ را کاهش می‌داد.

فهرست منابع

- 1- Schnittger T. Regional anaesthesia in developing countries. *Anaesthesia* 2007;62 S1:44-7.
- 2- Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol* 2008; (182): 335-60.
- 3- Kuriyama K, Yoneda Y. Morphine induced alterations of gaminobutyric acid and taurine contents and L-glutamate decarboxylase activity in rat spinal cord and thalamus: possible correlates with analgesic action of morphine. *Brain Res* 1978; 148: 163-179.
- 4- Möhler H, Okada T. The benzodiazepine receptor in normal and pathological human brain. *Br J Psychiatry* 1987; 133: 261-268.
- 5- Niv D, Whitwam JG, Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth* 1983; 55: 541-547.
- 6- Boulter N, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS. Spinally mediated antinociception following intrathecal chlordiazepoxide further evidence for a benzodiazepine spinal analgesic effect. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 407-411.
- 7- Lin D, Becker K, Shapiro HM. Neurologic changes following epidural injection of potassium chloride and diazepam: A case report with laboratory correlations. *Anesthesiology* 1986; 65: 210-212.
- 8- Serrao JM, 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- Shah FR, Halbe AR, Panchal ID, Goodchild CS. Improvement in postoperative pain relief by the addition of midazolam to an intrathecal injection of buprenorphine and bupivacaine. *Eur J Anesthesiol* 2003; 20: 904-910.
- 10- Bahar M, Cohen ML, Grinshpon Y, Chanimov M. Spinal anaesthesia with midazolam in the rat. *Can J Anesth* 1998; 44: 208-215
- 11- Goodchild CS, Noble J. The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man – a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 279-285.
- 12- Nishiyama T. The post-operative analgesic action of midazolam following epidural administration. *Eur J Anesthesiol* 1995; 12:369-74.
- 13- Hammond DL, Drower EJ. Effects of intrathecally administered THIP, baclofen and muscimol on nociceptive threshold. *Eur J Pharmacol* 1984; 103: 121-125.
- 14- 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.
- 15- 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.
- 16- 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.
- 17- Valentine MJ, Lyons G, Bellamy MC. The effect of intrathecal midazolam on postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 589-593.
- 18- 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.
- 19- Sen A, Rudra A, Sarkar SK, Biswas B. Intrathecal midazolam for postoperative pain relief in Cesarean section delivery. *J Indian Med Assoc* 2001; 99:683-686.
- 20- Johansen MJ, Gradert TL, Satterfield WC, Baze WB, Hildebrand K. Trissel L, Hassenbusch SJ. Safety of continuous intrathecal midazolam in the sheep model. *Anesth Analg* 2004;98:1528-1535.
- 21- Malinowsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1991; 75:91-97.
- 22- Yaksh TL, Allen JW. Preclinical insights into the implementation of intrathecal midazolam: A cautionary tale. *Anesth Analg* 2004; 98:1509-1511.
- 23- Yaksh TL, Allen JW. The use of intrathecal midazolam in humans: A case study of process. *Anesth Analg* 2004; 98:1536-1545.

24- 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.

25- 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.

Evaluation of Maternal and Neonatal Effects of Adding Midazolam to Bupivacaine under Combined Spinal-Epidural Anesthesia in Elective Cesarean Section

***F. Imani, MD^I M.H. MirDehghan, MD^{II} S.R. Entezary, MD^{III}
A. Mehdizadeh Kashi, MD^{IV}**

Abstract

Background and Aim: Epidural-spinal anesthesia is one of the modern methods used to establish adequate anesthesia in cesarean section. In order to reduce these adverse effects different drugs are added to the anesthetic solution. The main aim of this article is evaluation of maternal and neonatal effects of adding Midazolam to Bupivacaine under combined spinal-epidural anesthesia in elective cesarean section

Patients and Methods: This study has been designed as a double blind randomized clinical trial. Study population included pregnant females who were admitted to Hazrat Rasool Akram hospital to undergo elective cesarean section. Sampling was simple and nonrandomized. After considering the inclusion and exclusion criteria, and obtaining an informed consent, 90 pregnant women were divided by block randomization into 3 groups. Epidural-spinal anesthesia was achieved by using 2cc of 0.5% Bupivacaine. Based on their groups, group one (A) received only 0.5% Bupivacaine; group two 2.5 mg of Midazolam along with 0.5% Bupivacaine and group 3, (C) 5 mg Midazolam with 0.5% Bupivacaine. Time duration of complete motor block, time duration of the highest score of sedation, time duration of required analgesia after surgery as well as, maternal and neonatal side effects were evaluated. To compare the qualitative and quantitative data between the two groups, Chi square test was used for normal distribution and for quantization variables, One Way ANOVA analysis of variance was used. Level of significance in this study was considered as 0.05. SPSS V. 13 was used for statistical analysis.

Results: Time of sensory motor block in Midazolam group was significantly less than Bupivacaine group; this time for 5 mg Midazolam group was in the minimal range. The most sedative effects belonged to the midazolam 5 mg group. Adding Midazolam decreased significantly the time of requiring additional analgesia in mothers after surgery. The most prevalent complications that was reported by the mothers was nausea and vomiting; more than 70% of mothers who received Bupivacaine alone complained of it.

Conclusion: In this study it was shown that addition of Midazolam was associated with rapid onset of motor and sensory blocks along with maximum sedation. It also decreased the incidence of nausea and vomiting due to Bupivacaine. In addition maternal and neonatal side effects are not increased.

Key words: 1) Epidural-spinal anesthesia 2) Midazolam 3) Bupivacaine
4) Sensory-motor block 5) Cesarean section

This article is a summary of the thesis by M.H. Mir Dehghan, MD for the degree of speciality in Anesthesiology under supervision of F. Imani, MD (2007).

I) Associate Professor of Anesthesiology, Niayesh St., Sattarkhan Ave., Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (* Corresponding Author)

II) Anesthesiologist, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

III) Assistant Professor of Anesthesiology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran, Iran

IV) Professor of Obstetrics and Gynecology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Tehran, Iran