

مقایسه اثربخشی وابسته به دوز میدانزولام و کتامین

بر پیشگیری لرز پس از بی‌حسی اسپینال

بهزاد ناظم رعایا^۱، سید تقی هاشمی^۱، سارا عزیزاللهی^۲^۱ گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، ^۲ دانشجوی پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۸/۰۴/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۳۱

شماره ثبت در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران: IRCT20160307026950N8

چکیده:

زمینه و هدف: لرز یکی از عوارض بعد از بی‌حسی اسپینال است که معمولاً راه‌های مختلفی برای کنترل آن وجود دارد. بنابراین هدف از این مطالعه تعیین و تأثیر دو دوز متفاوت و به صورت ترکیبی کتامین و میدانزولام را در پیشگیری از بروز لرز پس از بی‌حسی اسپینال بود.

روش بررسی: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور می‌باشد. جامعه مطالعه آن شامل ۱۲۰ بیمار کاندید عمل جراحی با بی‌حسی اسپینال مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا طی سال ۱۳۹۶-۱۳۹۷ انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه A، B و C قرار گرفتند، گروه A ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوز کم میدانزولام با کتامین ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه B ۰/۰۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوز معمول میدانزولام با دوز کم کتامین ۰/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه C نرمال سالین با حجم یکسان قبل از عمل دریافت کردند. اطلاعات دموگرافیک بیماران، شدت لرز و نیاز به داروی مسکن در بیماران مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یکطرفه، تی مستقل، کراسکال والیس، فریدمن، ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: فشار خون متوسط شریانی بعد از مداخله در گروه A به صورت معنی‌داری کمتر از گروه B و C بود. شدت لرز در گروه C به صورت معنی‌داری بیشتر از دو گروه دیگر بود ($p < 0.05$) و بین دو گروه B و C اختلاف معنی‌داری بر اساس شدت لرز وجود نداشت ($p < 0.05$). هم‌چنین طول مدت ریکاوری در گروه B به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه A و C بود ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: هر دو ترکیب دارویی میدانزولام و کتامین جهت کاهش لرز مناسب هستند، ولی به نظر می‌رسد استفاده از ترکیب دوز کم میدانزولام به همراه کتامین بهتر از استفاده دوز کم کتامین به همراه میدانزولام از نظر پایدار بودن همودینامیک و کوتاه تر بودن طول مدت ریکاوری باشد.

واژه‌های کلیدی: دوز کم کتامین، دوز کم میدانزولام، لرز، بی‌حسی اسپینال

*نویسنده مسئول: دکتر بهزاد ناظم رعایا، اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه درمانی الزهرا (س)
Email: Behzad_nazem@med.mui.ac.ir

مقدمه

حسی در تمامی سطوح عصبی را از ستون فقرات تا قشر مغزی کاهش دهد. بنابراین این داروها بیداری فرد و درک فرد از درد را کاهش می‌دهند و باعث می‌شوند که فرد محرک درد را کمتر به یاد آورد (۵). در سال‌های اخیر توجه زیادی به اثرات کتامین با دوز پایین‌تر از حد بیهوشی جهت درمان دردهای مزمن و مقاوم، نوروپاتی‌ها، افسردگی‌های مقاوم، کنترل درد بعد از عمل و کنترل و پیشگیری از لرز بعد از عمل معطوف شده است (۶). همچنین کتامین، یک مشتق فن سیکلیدین و یک تضعیف کننده سلسله اعصاب مرکزی و هوشبری است. استفاده از کتامین به طور معمول به علت عوارض جانبی آن محدود شده است ولی استفاده از آن همراه با میدازولام شایع شده است از سوی دیگر میدازولام یک داروی بنزودیازپین نسبتاً کوتاه اثر بوده که دارای اثرات ضد اضطرابی، آرام بخش، ضد تشنجی می‌باشد. در مواردی پیش از الکتروشوک درمانی (۷-۹)، آندوسکوپي و اعمال کوتاه تشخیصی همانند؛ برونکوسکوپي، گاستروسکوپي، سیتوسکوپي و آنژیوگرافی به عنوان داروی پیش بیهوشی در اعمال جراحی کوچک استفاده می‌گردد. همچنین لرز، به صورت حرکت نوسانی و غیر اختیاری عضلانی تعریف می‌شود که به صورت فیزیولوژیک در پاسخ به هیپوترمی ایجاد می‌شود. اختلال طول کشیده مرکز اتونوم کنترل دما تحت بیهوشی، محیط سرد اتاق عمل و مایعات سرد تجویزی سبب افت دمای بدن و در نتیجه لرز می‌شود (۱۰).

لرز پس از عمل مصرف اکسیژن، تولید لاکتیک اسیدوز، تولید کربن دی اکسید کربن و ریت متابولیک

لرز بعد از عمل یکی از عوارض شایع بعد از بیهوشی عمومی یا بی‌حسی ناحیه‌ای با شیوع ۵-۶۵ درصد (۱) و یا به طور متوسط ۴۰ درصد می‌باشد (۲). لرز، به صورت حرکت نوسانی و غیر اختیاری عضلانی تعریف می‌شود که به صورت فیزیولوژیک در پاسخ به هیپوترمی ایجاد می‌شود. اختلال طول کشیده مرکز اتونوم کنترل دما تحت بیهوشی، محیط سرد اتاق عمل و مایعات سرد تجویزی سبب افت دمای بدن و در نتیجه لرز می‌شود (۳). علت لرز پس از عمل می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های تنظیم درجه حرارت به دنبال هیپوترمی مرکزی و کاهش ۱/۵-۰/۵ درجه سانتی‌گراد در درجه حرارت مرکزی به دنبال بیهوشی و یا در اثر آزاد شدن سیتوکین‌ها به دنبال جراحی باشد. لرز بعد از عمل، جدا از این که احساس نامطلوبی را برای بیمار ایجاد می‌کند می‌تواند همراه با عوارض جدی و خطرناک نیز باشد. از جمله این عوارض افزایش مصرف اکسیژن تا حتی ۶۰۰ درصد، افزایش آزاد شدن کاته کولامین‌ها و به دنبال آن افزایش برون ده قلبی، افزایش تولید دی‌اکسید کربن، افزایش فشار داخل چشم و داخل جمجمه می‌باشد (۴ و ۲، ۱).

لرز، میزان متابولیسم را بالا برده و در مواردی منجر به اسیدوز لاکتیک نیز می‌شود، علاوه بر این می‌تواند رد پایش بعد از عمل بیمار از جمله کنترل الکتروکاردیوگراف (EKG) و فشارخون نیز ایجاد تداخل نماید (۱). سه دسته از داروهای اصلی تسکین بخش وجود دارند، داروهای نارکوتیک و بنزودیازپام و باربیتورات. به طور کلی این داروها می‌توانند انتقال

کاهش اکسیژن رسانی به بافت انجام گرفت و تأثیر آن بر وضعیت متابولیک و همودینامیک بررسی شد. در این مطالعه با ایجاد همودیلوشن تا حد گرم در دسی‌لیتر $7/2 < \text{Hb} < 3/2$ ایجاد شد و سپس هیپوترمی و لرز در حیوان ایجاد گردید. نتیجه جالب توجه در این مطالعه این بود که آنمی شدید در حیوان باعث جلوگیری از لرز پس از بیهوشی شده و مهم‌تر این که مصرف اکسیژن به دلیل لرز در گروه آنمیک کمتر از گروه شاهد بود (۱۶).

با وجود بررسی داروهای مختلف به صورت مقایسه‌ای در پیشگیری از عارضه لرز پس از اعمال جراحی با بی‌حسی اسپینال، ولی تأثیر مقایسه‌ای داروی کتامین و میدازولام در دو دوز متفاوت و به صورت ترکیبی بررسی نشده است. بنابر این هدف از این تحقیق تعیین و تأثیر دو دوز متفاوت و به صورت ترکیبی کتامین و میدازولام را در پیشگیری از بروز لرز پس از بی‌حسی اسپینال بود.

روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور که بر روی ۱۲۰ بیمار کاندید عمل جراحی با بی‌حسی اسپینال در بیمارستان الزهرا طی سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۷ که براساس سیستم طبقه‌بندی انجمن بی‌هوشی آمریکا (American Society of Anesthesia) در کلاس ASA I (بیماری که هیچ گونه اختلال ارگانیک، فیزیولوژیک، بیوشیمیایی و روانی ندارد) یا ASA II (بیماری که بیماری سیستمیک خفیف دارند که هیچ گونه محدودیت عملی ایجاد نکند مثل فشار خون بالا و دیابت کنترل شده) قرار دارند، انجام شد.

را تا ۴۰۰ درصد افزایش می‌دهد (۱۱). این عوارض می‌توانند سبب عارضه به خصوص در بیمارانی که بیماری شریان‌های کرونری دارند، گردند. این عارضه‌ها می‌تواند سبب اختلال در عملکرد عصبی یا قلبی-عروقی و به علاوه تخریب ارگان‌ها گردند. اگر لرز پس از عمل درمان نشود بر نتیجه عمل تأثیر می‌گذارد، طول بستری را زیاد می‌کند و همچنین سبب طولانی شدن دوره ریکاوری پس از عمل می‌گردد (۱۳ و ۱۲). لرز پس از عمل همچنین می‌تواند سبب فشار داخل چشم گردد. لرز پس از عمل به افزایش درد زخم و تأخیر بهبود زخم نسبت داده می‌شود (۱۴). برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهند که هیپوکسی به عنوان یکی از عوامل باز دارنده در بروز لرز می‌باشد. در همین راستا از ایجاد هیپوکسی به روش همودیلوشن و کاهش شدید هموگلوبین در حیوانات و تأثیر آن بر لرز نتایج مختلفی ارائه گردیده است (۱۵). با توجه به این که کاهش هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم بر دسی‌لیتر می‌تواند بر ارگان‌های حیاتی تأثیر گذاشته و باعث هیپوکسی سلولی شود و با این ایده که ممکن است تغییرات هموگلوبین اثراتی بر مرکز تنظیم حرارت در مغز داشته باشد مطالعات مربوط به ارتباط بین سطح هموگلوبین و لرز بعد از عمل پایه‌گذاری شده است. البته انجام پژوهش‌ها بر روی انسان به علت ملاحظات اخلاقی هنوز به طور کامل انجام نگرفته است.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ به وسیله پرز در کشور سوئد بر روی خوک‌ها انجام گرفت از ایجاد آنمی شدید به روش ترقیقی و متعاقب آن

وسیله متخصص بیهوشی در سرنگ‌های جداگانه تهیه شد و به عنوان A، B و C برچسب خورد و داخل یخچال اتاق عمل نگهداری شد. مجری طرح که از محتوای سرنگ‌ها بی اطلاع بود برای هر بیمار به طور تصادفی یکی از آن‌ها را انتخاب کرد.

پس از جراحی، شدت لرز بیماران در ریکاوری به وسیله مجری طرح بر اساس معیار زیر در زمان‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه بعد از عمل جراحی تعیین شد، بدین صورت که در صورتی که بیمار هیچ‌گونه لرزی نداشت؛ نمره ۰ به مفهوم تنگ شدن عروق محیطی ولی بدون لرز قابل رویت، نمره ۱ به مفهوم فعالیت عضلانی تنها در یک گروه عضله، نمره ۲ به مفهوم فعالیت عضلانی در بیش از یک گروه عضله و نمره ۳ به مفهوم لرز کامل تمام بدن نمره ۴ داده شد.

همچنین در صورت وجود لرز با درجه ۳ تا ۴ به بیماران بعد از ۱۵ دقیقه در هر سه گروه ۲۰ میلی‌گرم پتیدین تزریق شد و در پرونده ثبت شد. علاوه بر این برای تمامی بیماران به طور یکسان در ریکاوری مانیتورینگ قلبی - عروقی شامل: اندازه‌گیری فشارخون، ضربان قلب و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی به طور مرتب انجام شد و فاکتورهای نظیر؛ مدت زمان جراحی، مدت زمان اقامت در ریکاوری، دمای محیطی، درجه حرارت مرکزی و محیط بیماران، ضربان قلب، فشارخون متوسط و اشباع هموگلوبین بلافاصله بعد از بی‌حسی و به فاصله‌های ۱۵ دقیقه تا زمان ترخیص از ریکاوری ثبت گردید. همچنین زمان ترخیص از ریکاوری براساس کرایتریای رسمی تعیین شد و بیماران با نمره حداقل ۹ شرایط ترخیص از ریکاوری را داشت.

این مطالعه پس از تأیید به وسیله کمیته پژوهش و اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره (IR.MUI. REC.1396.3.364)، در مرکز کارآزمایی بالینی ایران ثبت گردید و پس از آن برای برای ورود به مطالعه از کلیه بیماران رضایت آگاهانه اخذ گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران در رده سنی ۱۸ تا ۴۵ سال، ASA-II و کاندید عمل جراحی بود. همچنین عدم پذیرش بیمار برای بی‌حسی اسپینال و نیز بیماران دارای سوابق بیماری قلبی-عروقی، بیماری روانی، تشنج، گلوکوم، وجود آلرژی‌های متعدد، دریافت خون و فرآورده‌های خونی و در نهایت در صورت عدم تمایل به ادامه همکاری، از مطالعه خارج شدند.

تمام بیماران تحت بی‌حسی نخاعی با داروی مارکایین ۰/۰۵ درصد (۱۵/۵-۱۲ میلی‌گرم) قرار گرفتند. درجه حرارت اتاق عمل در حد ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. همچنین دمای محیطی بیماران به وسیله سنسورهای دستگاه مانیتور و دمای مرکزی به وسیله دماسنج‌های دیجیتالی گوش، بلافاصله پس از بی‌حسی و در زمان‌های ۱۵ دقیقه تا زمان ترخیص در هر فرد اندازه‌گیری شد.

بیماران به طور تصادفی ساده با استفاده از نرم‌افزار Random allocation به سه گروه A، B و C تقسیم می‌شوند. بدین صورت که، سه مقدار مختلف، گروه اول ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوز کم میدان‌ولام با کتامین ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه دوم ۰/۰۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دوز معمول میدان‌ولام با دوز کم کتامین ۰/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه سوم نرمال سالین با حجم یکسان به

لازم به ذکر است که مجری طرح قبل از شروع به کار به طور عملی با روش تزریق، اندازه‌گیری شدت لرز و فاکتورهای همودینامیک آشنا شد.

حجم نمونه جهت مقایسه میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد ($Z_{1-\alpha/2}=1.96$) و با فرض این که واریانس شدت درد در دو گروه یکسان باشد و $1/6$ دامنه تغییرات نمره درد را به عنوان انحراف معیار در نظر می‌گیریم (انحراف معیار شدت درد بعد از عمل که $S_2 = 10-0/6 = 1.7s_1$ برآورد شد و حداقل تفاوت میانگین نمره درد در دو گروه برابر با $1/7$ در نظر گرفته شد، لذا حجم نمونه برای هر گروه ۴۰ در نظر گرفته شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه، تی مستقل، کراسکال والیس، فریدمن و ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند که شامل گروه A (۳۴ مرد و ۶ زن)، B (۲۶ مرد و ۱۴ زن) و C (۲۹ مرد و ۱۱ زن) بود. بین سه گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس سن، جنس، BMI، نمره ASA و داشتن بیماری‌های قلبی-عروقی وجود نداشت ($p < 0.05$) (جدول ۱). بین سه گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس فشار متوسط شریانی قبل و ۷۵ دقیقه بعد از عمل وجود نداشت ($p < 0.05$)، اما اختلاف معنی‌داری بر اساس فشار متوسط شریانی در زمان‌های ابتدا، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از عمل وجود داشت ($p < 0.05$) که این اختلاف بین گروه A با

گروه‌های B و C بود، ولی اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های B و C وجود نداشت ($p < 0.05$). همچنین اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن شریانی در زمان‌های مختلف وجود نداشت ($p < 0.05$). قابل ذکر است که تغییرات فشارخون سیستولی، ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی در زمان‌های مختلف در هر گروه تغییرات معنی‌داری داشت ($p < 0.001$) (جدول ۲). بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس فراوانی لرز وجود داشت ($p = 0.01$) به طوری که فراوانی لرز در گروه C به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه A و B بود. همچنین اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس شدت لرز وجود داشت ($p = 0.008$) به طوری که شدت لرز در گروه C به صورت معنی‌داری بیشتر از دو گروه دیگر بود ($p < 0.05$) و تفاوتی بین دو گروه A و B بر اساس شدت لرز وجود نداشت ($p = 0.75$). بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس فراوانی تهوع وجود نداشت ($p = 0.05$)، ولی تفاوت معنی‌داری بر اساس فراوانی استفاده از پتدین وجود داشت ($p = 0.004$) به طوری که فراوانی استفاده از پتدین به ترتیب کمتر به بیشتر در گروه‌های A، B و C بود، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس میانگین دوز پتدین مصرفی وجود نداشت ($p = 0.28$). همچنین بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس طول مدت جراحی و ترخیص از PACU وجود نداشت ($p < 0.05$)، اما اختلاف معنی‌داری بر اساس طول مدت ریکاوری وجود داشت ($p = 0.04$) به طوری که این اختلاف بین گروه B با دو گروه A و C وجود داشت ($p < 0.05$)، ولی بین دو گروه A و C اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0.5$) (جدول ۳).

جدول ۱: متغیرهای دموگرافیک مورد مطالعه بین سه گروه

متغیر	گروه A	گروه B	گروه C	سطح معنی داری
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۵/۹۵ ± ۳۵/۷۷	۳۵/۰۷ ± ۷/۱۳	۳۴/۶۹ ± ۵/۹۲	۰/۷۶
جنس				
مرد (درصد)	۳۴ (۸۵)	۲۶ (۶۵)	۲۹ (۷۲/۵)	۰/۱۱
زن (درصد)	۶ (۱۵)	۱۴ (۳۵)	۱۱ (۲۷/۵)	
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۱/۶۵ ± ۲۴/۷۹	۲۵/۸۴ ± ۲/۵۶	۲۵/۰۱ ± ۲/۰۸	۰/۱۱
(میانگین ± انحراف معیار)				
ASA				
I (درصد)	۲۵ (۶۲/۵)	۲۴ (۶۰)	۲۶ (۶۵)	۰/۸۹
II (درصد)	۱۵ (۳۷/۵)	۱۶ (۴۰)	۱۴ (۳۵)	
بیماری های قلبی - عروقی	۲ (۵)	۳ (۷/۵)	۶ (۱۵)	۰/۲۷

جدول ۲: متغیرهای همودینامیک مورد مطالعه بر اساس گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه A	گروه B	گروه C	سطح معنی داری
	(میانگین ± انحراف معیار)	(میانگین ± انحراف معیار)	(میانگین ± انحراف معیار)	
فشار متوسط شریانی	۸۴٫۵۲ ± ۱۶٫۴۶	۱۷٫۹۷ ± ۹۵٫۰۲	۴۸/۱۵ ± ۷۰/۹۰	۰/۰۵
(میلی متر جیوه)	۵۷/۸۲ ± ۹۶/۱۵	۱۵/۱۵ ± ۰۱/۹۱	۸۵/۱۳ ± ۰۷/۸۹	۰/۰۳
قبل مداخله	۲۵/۷۹ ± ۰۷/۸	۲۱/۱۴ ± ۵۵/۸۷	۵۶/۱۳ ± ۹۰/۸۶	۰/۰۰۴
۱۵ دقیقه	۵۰/۷۹ ± ۰۹/۹	۸۵/۱۷ ± ۰۷/۹۰	۹۳/۱۳ ± ۶۷/۸۸	۰/۰۰۲
۳۰ دقیقه	۴۵/۷۹ ± ۹۰/۸	۲۸/۱۳ ± ۲۰/۸۷	۳۴/۱۵ ± ۶۹/۸۷	۰/۰۰۷
۴۵ دقیقه	۲۳/۷۹ ± ۶۸/۸	۱۸/۱۲ ± ۴۲/۸۶	۴۹/۱۴ ± ۳۹/۸۶	۰/۰۲
۶۰ دقیقه	۵۸/۸۰ ± ۹۰/۱۲	۱۴/۱۳ ± ۴۴/۸۶	۵۴/۱۵ ± ۰۴/۸۹	۰/۲۵
۷۵ دقیقه	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
سطح معنی داری				
ضربان قلب	۲۱/۷۵ ± ۷۹/۱۱	۴۹/۱۷ ± ۱۵/۷۹	۴۳/۱۲ ± ۴۷/۷۸	۰/۴۳
(تعداد در دقیقه)	۱۷/۷۵ ± ۳۴/۱۲	۹۴/۱۵ ± ۷۰/۷۶	۷۵/۱۲ ± ۸۲/۷۸	۰/۴۴
قبل مداخله	۳۷/۷۵ ± ۸۱/۱۱	۲۹/۱۶ ± ۲۷/۷۵	۳۱/۱۳ ± ۵۵/۷۷	۰/۷۱
۱۵ دقیقه	۶۵/۷۵ ± ۲۷/۱۱	۸۴/۱۵ ± ۱۰/۷۶	۹۷/۱۳ ± ۷۷/۷۶	۰/۹۳
۳۰ دقیقه	۵۳/۷۵ ± ۶۲/۱۱	۲۵/۱۶ ± ۹۰/۷۳	۳۲/۱۳ ± ۶۶/۷۵	۰/۸۱
۴۵ دقیقه	۷۳/۱۲ ± ۷۶/۷۵	۱۶/۱۵ ± ۸۰/۷۴	۷۴/۱۲ ± ۷۸/۷۵	۰/۹۳
۶۰ دقیقه	۸۲/۷۱ ± ۱۶/۹	۹۶/۲۰ ± ۷۲/۷۷	۹۳/۱۶ ± ۲۸/۷۶	۰/۶۴
۷۵ دقیقه	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
سطح معنی داری				
درصد اشباع اکسیژن	۰٫۸/۱ ± ۷۸/۹۶	۷۲/۱ ± ۲۰/۹۶	۱۵/۲ ± ۱۲/۹۶	۰/۱۹
قبل مداخله	۰٫۲/۹۷ ± ۲۹/۱	۱۷/۲ ± ۵۷/۹۶	۹۶/۲ ± ۰۵/۹۶	۰/۱۵
بعد مداخله	۲۰/۹۷ ± ۳۰/۱	۲۸/۲ ± ۶۵/۹۶	۸۷/۲ ± ۲۲/۹۶	۰/۱۵
۱۵ دقیقه	۴۱/۹۷ ± ۴۲/۱	۴۱/۲ ± ۷۵/۹۶	۷۴/۲ ± ۵۰/۹۶	۰/۱۹
۳۰ دقیقه	۳۳/۹۷ ± ۴۲/۱	۳۰/۲ ± ۷۲/۹۶	۷۳/۲ ± ۶۰/۹۶	۰/۳۰
۴۵ دقیقه	۳۵/۹۷ ± ۳۹/۱	۲۹/۲ ± ۷۱/۹۶	۶۴/۲ ± ۲۹/۹۶	۰/۱۷
۶۰ دقیقه	۹۰/۹۷ ± ۵۱/۱	۵۸/۲ ± ۹۴/۹۶	۷۰/۲ ± ۲۲/۹۶	۰/۱۸
۷۵ دقیقه	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
سطح معنی داری				

جدول ۳: متغییرهای مورد مطالعه براساس گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه A	گروه B	گروه C	سطح معنی‌داری
فراوانی داشتن لرز (درصد)	(۲۲/۵)۹	(۱۷/۵)۷	(۴۵)۱۸	۰/۰۱
شدت لرز (میانگین±انحراف معیار)	۱/۱۹±۰/۱۶	۱/۱۵±۰/۵۰	۱/۴۰±۰/۷۶	۰/۰۰۸
فراوانی تهوع	۷ (٪۱۷,۵)	۱۰ (٪۲۵)	۱۵ (٪۳۷,۵)	۰/۱۲
فراوانی استفاده از پتدین	۴ (٪۱۰)	۴ (٪۱۰)	۱۴ (٪۳۵)	۰/۰۰۴
دوز پتدین مصرفی (میانگین±انحراف معیار)	۷۵/۳۳±۳۸,۱۶	۲۲/۱۸±۵۰/۹۲	۱۷/۵±۵۰/۸۰	۰/۲۸
طول مدت (میانگین±انحراف معیار)	۹۴/۷۷±۵۷/۲۱	۰۹/۲۶±۹۰,۷۱	۷۵/۲۳±۷۸/۸۰	۰/۰۴
ریکاوری (دقیقه)	۵۰/۹۷±۷۴/۱۹	۳۱/۲۲±۵۷/۱۰۳	۰۶/۲۱±۰/۱۱۰۰	۰/۵۰
ترخیص از PACU (دقیقه)	۹۴/۷۷±۵۷/۲۱	۰۹/۲۶±۷۱/۹۰	۷۵/۲۳±۷۸/۸۰	۰/۰۴

بحث

در سال‌های اخیر توجه زیادی به اثرات کتامین با دوز پایین‌تر از حد بیهوشی جهت کنترل و پیشگیری از لرز بعد از عمل معطوف شده است (۶). از طرفی با وجود بررسی‌های متعدد با داروهای مختلف در پیشگیری از لرز تاکنون تأثیر مقایسه‌ای داروی کتامین و میدازولام در دو دوز متفاوت و ترکیبی بررسی نشده است. در این مقاله نویسندگان به مقایسه و تأثیر آنها پرداخته‌اند. لذا هدف از این مطالعه تعیین و تأثیر دو دوز متفاوت و به صورت ترکیبی کتامین و میدازولام را در پیشگیری از بروز لرز پس از بی‌حسی اسپینال بود.

همان‌گونه که پیش‌تر گفته شد، لرز بعد از عمل جراحی و مخصوصاً پس از بی‌حسی نخاعی به عنوان معضلی مهم در بیماران شناخته می‌شود که می‌تواند باعث مشکلاتی از جمله افزایش تعداد ضربان‌های قلب، افزایش نیاز قلب به اکسیژن و افزایش فشار داخل مغز شود. در مورد نتایج این مطالعه می‌توان گفت، در

بیمارانی که دوز کم میدازولام به همراه کتامین داده شده بود فشار خون متوسط شریانی کمتر از گروه دیگر و پلاسیبو بود و می‌توان گفت فشار خون متوسط شریانی پایدارتر بود، ولی تفاوتی در سایر متغیرهای همودینامیک وجود نداشت. همچنین تفاوتی بین دو گروه استفاده از دوز کم میدازولام با کتامین و دوز کم کتامین با میدازولام در شدت لرز و فراوانی لرز وجود نداشت، ولی هر دو گروه در کاهش شدت لرز و فراوانی آن نقش داشتند. از طرفی در هر دو گروه فراوانی استفاده پتدین کمتر از گروه پلاسیبو بود. نکته دیگر که از نتایج این مطالعه به دست می‌آید این است که استفاده از دوز کم کتامین به همراه میدازولام باعث طولانی‌تر شدن طول مدت ریکاوری می‌شود، ولی استفاده از دوز کم میدازولام به همراه کتامین باعث طولانی‌تر شدن طول مدت ریکاوری نمی‌شود. بنابراین با این که هر دو ترکیب دارویی مناسب جهت کاهش لرز هستند، ولی به نظر می‌رسد استفاده از ترکیب دوز کم میدازولام به همراه کتامین بهتر از

تنهایی در کنترل لرز داشت(۱۹). همچنین مطالعه کمال با بررسی ۲۲۶ بیمار و مقایسه ترکیب کتامین و میدان‌ولام و داروی نفوپام به این نتیجه رسیدند که ترکیب دوز کم کتامین به همراه میدان‌ولام اثرات بسیار مطلوبی در کاهش لرز پس از عمل نسبت به گروه پلاسبو دارد و همچنین نفوپام نیز اثر بخشی مطلوبی داشته است(۲۰). این مطالعه تا حدودی هم‌سو با مطالعه حاضر می‌باشد چرا که ما نیز نشان دادیم استفاده از ترکیب دوز کم کتامین به همراه میدان‌ولام در جلوگیری از لرز پس از عمل نتایج بسیار مطلوبی دارد. همچنین در این مطالعه نشان دادیم که استفاده از ترکیب دوز کم میدان‌ولام به همراه کتامین نه تنها به همین اندازه در جلوگیری از لرز مؤثر می‌باشد، بلکه می‌تواند منجر به کوتاه شدن زمان ریکاوری و همچنین پایداری بهتر همودینامیک شود. استفاده از ترکیب میدان‌ولام به همراه دوزهای کم کتامین در پژوهش‌های قبلی بررسی شده است و اثرات این ترکیب نسبت به سایر داروها سنجیده شده است. مطالعه دیگری که به وسیله عبدالرحمان انجام شده است نشان داد ترکیب میدان‌ولام به همراه دوزهای کم کتامین در کنترل لرز مؤثرتر از ترامادول و ترکیب ترامادول به همراه کتامین است(۲۱). این نتایج با نتایج حاصل از طرح حاضر هم‌خوانی ندارد چرا که ما نشان دادیم استفاده از هر یک از این داروها با ترکیب دیگری تفاوتی با یکدیگر از نظر کنترل لرز ندارند و هر دو روش بسیار مؤثر است. اگر چه در این مطالعه ما با بررسی مدت زمان ریکاوری و فاکتورهای

استفاده دوز کم کتامین به همراه میدان‌ولام از نظر پایدار بودن همودینامیک و کوتاه‌تر بودن طول مدت ریکاوری باشد.

مطالعات گوناگونی به بررسی تأثیر داروهای مختلف در جلوگیری از لرز پس از عمل جراحی پرداخته‌اند و داروهای مختلفی استفاده شده است. در مطالعه وسیع از نظر تعداد نفرات و پنج دارو هم زمان که قبل از آن و تاکنون مشابه این مطالعه نبوده است به وسیله ساجدی و همکاران انجام شد، ۵۳۵۴ نفر کاندید اعمال الکتیو بررسی شدند که از بین آنها ۱۷۶۷ نفر (۳۱ درصد) دچار لرز شدند که در این میان تعداد ۱۶۰ نفر لرز گرید ۳ و ۴ بودند که تحت درمان به طور تصادفی با پنج دارویی؛ آلفتانیل، فنتانیل، سوفنتانیل، پتیدین و ترامادل قرار گرفتند تفاوتی بین این داروها وجود نداشت(۱۷). در مطالعه‌ای که به وسیله کرانک و همکاران انجام شده است، به بررسی ۲۷ مطالعه کارآزمایی بالینی پرداخته‌اند و ضمن بررسی‌ها نشان دادند که داروی میدان‌ولام یکی از داروهای بسیار مؤثر در کنترل لرز می‌باشد و نتایج استفاده از آن می‌تواند در ترکیب با داروهای دیگر بهتر شود(۱۸). همچنین در مطالعه دیگری که به وسیله هنرمند و صفوی انجام گرفته است، ۱۲۰ بیمار تحت بررسی جهت کنترل لرز قرار گرفتند و دوزهای کم کتامین به همراه میدان‌ولام و میدان‌ولام و کتامین به تنهایی برای بیماران استفاده شد. آن‌ها گزارش دادند که استفاده از دوز کم کتامین به همراه میدان‌ولام نتایج بهتری از میدان‌ولام و کتامین به

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ما با مقایسه این ترکیب با ترکیب دوزهای کم میدان‌ولام به همراه کتامین به این نتیجه رسیدیم که این دو ترکیب در کنترل و پیشگیری از لرز تفاوتی با یکدیگر ندارند، اما ترکیب دوزهای کم میدان‌ولام به همراه کتامین باعث پایداری بهتر همودینامیک در بیماران و کوتاه‌تر شدن دوره ریکاوری می‌شود و در بیماران سالمند که نیازمند پایداری همودینامیک هستند مورد توجه قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای با شماره ۳۹۶۳۹۴ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با حمایت‌های مالی این دانشگاه انجام شد.

همودینامیکی نشان دادیم که استفاده از ترکیب دوز کم میدان‌ولام به همراه کتامین بهتر از استفاده دوز کم کتامین به همراه میدان‌ولام از نظر پایداری بودن همودینامیک و کوتاه‌تر بودن طول مدت ریکاوری است. همچنین صلحپور و همکاران به بررسی ۲۰۰ بیمار پرداخته و گزارش کرده‌اند که استفاده از دوزهای کم کتامین به همراه میدان‌ولام اثرات مطلوبی در پیشگیری از لرز پس از جراحی در بیماران دارد. اگرچه آن‌ها استفاده از ترکیب داروهای مپریدین و دگزامتازون را مفیدتر دانسته‌اند (۲۲). همچنین اخیراً مطالعه‌ای به بررسی لرز ۹۰ بیمار که تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفته‌اند پرداخته است. در این مطالعه بیماران تحت دریافت میدان‌ولام، کتامین و میداپزولام به همراه کتامین قرار گرفتند (۲۳)، که نتایج حاصل از آن نشان داد تأثیر ترکیب این دو دارو با یکدیگر در پیشگیری از وقوع لرز از هرکدام به تنهایی بیشتر می‌باشد. به صورت کلی در پژوهش‌های قبل، تأثیر استفاده از ترکیب میدان‌ولام به همراه دوز کم کتامین بر روی بیماران در کنترل لرز پس از عمل اثبات شده است.

از جمله محدودیت‌های طرح می‌توان به محدود بودن جامعه آماری و تعداد اقلام دارویی زیاد برای کنترل و پیشگیری لرز اشاره کرد که در صورت افزایش جامعه آماری و انجام طرح‌های تحقیقاتی بیشتری می‌توان به نتایج بهتری دست یافت که خود ملزم دارا بودن منابع مالی و انسانی بیشتری است.

REFERENCES

1. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *B J of Anaesth* 2005; 8(5): 1-4.
2. Bahattaeharya PK, Bhatlacharya L, Jain RK, Agarwal RC. Post anaesthesia shivering. *Indian J of Anaesthesia* 2003; 47(2): 88-93.
3. Bansal P, Gaurav J. Control of shivering with clonidine, butorphanol, and tramadol under spinal anesthesia: a comparative study. *Local and Regional Anesthesia* 2011; 4: 29.
4. Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Tedovovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1999; 10: 106-10.
5. Bailey PL, Stanley TH. Narcotic intravenous. In: Miller RD (editor). *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone; 1990; 281-346.
6. Lavand'homme PM, Roelants F. Ketamine effect on postoperative pain according to the presence of a preoperative temporal summation. *Anesthesiology* 2009; 107: A215.
7. Nazemroaya B, Shafa A, Khizab M. Comparison of the Effect of Ketamine and Sodium Thiopental on Blood Pressure and Heart Rate during Electroconvulsive Therapy in Patients Admitted to the Ward of Psychiatry; A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(402): 1197-204
8. Nazemroaya B, Mohammadi AH, Najafian J, Moradi-Farsani D. Effect of Preemptive Midazolam on Post-Electroconvulsive-Therapy (ECT) Headache, Myalgia, and Nausea and Vomiting. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(417): 26-31.
9. Nazemroaya B, Moradi-Farsani D, Sadeghi-Vaghfi A. Comparison of Cisatracurium and Succinylcholine on Hemodynamic Changes during and after Electroconvulsive Therapy. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(395): 963-70.
10. Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg*. 2000 Jun;90(6):1423-7.
11. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramèr MR.. Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2002 Feb;94(2):453-60.
12. Abbasi M. Use of ketamine plus midazolam versus ketamine alone in prevention of shivering during spinal anaesthesia: a randomized controlled trial. *KMUJ* 2014; 6(1): 5-8.
13. Fern L, Karis M. Comparison of dexmedetomidine, pethidine and tramadol in the treatment of post-neuraxial anaesthesia shivering. *SAJAA* 2015; 21(1): 14-8.
14. Sessler DI, Ponte J. Shivering during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 72(5): 816-21.
15. Eberhart LH. Independent risk factors for post operative shivering. *Anesth Analg* 2005; 101(6): 1849-57.
16. Prez D. The hemodynamic and metabolic effects of shivering during acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 2003; 97(4): 972-8.
17. Sajedi P, Nazemroaya B. Comparing the effectiveness of antishivering action of meperidine alfentanil, sufentanil, fentanyl and tramadol after general anesthesia. *Shiraz E Medical Journal* 2006; 7(3): 1-6.
18. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramèr MR. Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 99(3): 718-27.
19. Honarmand A, Safavi MR. Comparison of prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anaesthesia: a randomized double-blind placebo controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101(4): 557-62.
20. Kamal MM, Hussein NS. Prevention of postspinal shivering by using ketamine plus midazolam in comparison with nefopam. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2011; 27(1): 1-5.

21. Abdelrahman RS. Prevention of shivering during regional anaesthesia: Comparison of Midazolam, Midazolam plus ketamine, Tramadol, and Tramadol plus Ketamine. *Life Sci J* 2012; 9(2): 132-9.
22. Solhpour A, Jafari A, Hashemi M, Hosseini B, Razavi S, Mohseni G. A comparison of prophylactic use of meperidine, meperidine plus dexamethasone, and ketamine plus midazolam for preventing of shivering during spinal anesthesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; 34:128-35.
23. Kumar M, Kumar A, Singh D, Saxena S. Prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of perioperative shivering during spinal anaesthesia in patients undergoing infraumbilical surgeries: a comparative study. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2017; 5(9): 3985-9

Comparison of Dose-Dependent Efficacy of Midazolam and Ketamine on Prophylaxis after Spinal Anesthesia

Nazem Raaya B^{1*}, Hashemi ST¹, Azizollahi S²

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran,

²General Medical Students, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Received: 05 July 2019 Accepted: 22 Aug 2019

Abstract

Background & aim: Shivering is one of the complications after spinal anesthesia. There are different ways to control it. Therefore, the aim of this study was to determine the efficacy of two different doses of ketamine and midazolam in preventing shivering after spinal anesthesia.

Methods: The present study was a double blind clinical trial. The study population consisted of 120 patients undergoing spinal anesthesia surgery referred to Alzahra Hospital during 2016-2017. Patients were randomly divided into three groups of A, B and C, group A was received 0.02 mg / kg midazolam at low dose with 0.3 mg / kg of ketamine. Group B was received 0.04 mg / kg midazolam at normal dose with 0.15 mg / kg of Ketamine at low dose and group C received normal saline in equal volume before surgery. Demographic data, severity of shivering, and need for analgesics were evaluated. Data were analyzed using one-way ANOVA, independent t-test, Kruskal-Wallis, Friedman, Wilcoxon tests.

Results: The mean arterial blood pressure was significantly lower in group A after intervention than in group B and C. The intensity of shivering in group C was significantly higher than the other two groups ($p < 0.05$). No significant difference was seen between groups B and C based on shivering intensity ($p < 0.05$). Also recovery time in group B was significantly longer than group A and C ($p < 0.05$).

Conclusion: Combination of both midazolam and ketamine are suitable for reducing shivering, but the use of low dose midazolam plus ketamine seems to be better than low dose ketamine plus midazolam in terms of hemodynamic stability and shorter recovery time.

Keywords: Low-Dose Ketamine, Low-Dose Midazolam, Shivering, Spinal anesthesia.

Corresponding author: Nazem Raaya B, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Email: Behzad_nazem@med.mui.ac.ir

Please cite this article as follows:

Nazem Raaya B, Hashemi ST, Azizollahi S. Comparison of Dose-Dependent Efficacy of Midazolam and Ketamine on Prophylaxis after Spinal Anesthesia. *Armaghane-danesh* 2020; 24(5): 718--729