

پیش‌دارو در بیهوشی اطفال: میدازولام در مقایسه با کتامین رکتال

چکیده

زمینه و هدف: پیش‌درمانی به‌طور گسترده‌ای برای کاهش اضطراب استفاده می‌گردد. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات تجویز مقعدی دو داروی کتامین و میدازولام در بیهوشی اطفال می‌باشد. روش بررسی: ۶۴ کودک یک تا ۱۰ ساله، ASA I و II در یک مطالعه دو سویه‌کور در دو گروه قرار گرفتند: گروه اول ۰/۵ mg/kg داروی میدازولام و گروه دوم ۵ mg/kg کتامین را به‌صورت مقعدی دریافت نمودند. میزان آرام‌بخشی، اثر ضد اضطرابی، میزان تحمل ماسک حین القاء بیهوشی و نحوه جدا شدن از والدین براساس جدول دو تا چهار امتیازی ارزیابی شد. یافته‌ها: اختلاف معنی‌داری از لحاظ میانگین و توزیع سنی وجود نداشت. ($p=0/385$) از طرفی از لحاظ جنسیت نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/740$). امتیاز آرام‌بخشی در گروه‌های میدازولام و کتامین کمتر از ۷۵٪ بود ($p=0/725$). اثر ضد اضطرابی و پذیرش ماسک القاء بیهوشی در هر دو گروه در سطح رضایت‌بخشی بود ($<0/75$) با برتری گروه میدازولام ($p=0/042$) ($p=0/00$) امتیاز گریه کردن حین جدا شدن از والدین تفاوت معنی‌داری ($p=0/288$) نداشت. عوارض جانبی مهم مثل آهنگ در هیچ‌کدام از گروه‌ها دیده نشد. نتیجه‌گیری: اثرات ضد اضطرابی و پذیرش ماسک در حین القای بیهوشی در هر دو گروه با برتری میدازولام رضایت‌بخش بود. جدا شدن از والدین در هر دو گروه بدون تفاوت معنی‌داری قابل قبول بود. آرام‌بخشی با اینکه در گروه میدازولام بهتر بوده اما در سطح قابل قبولی نبود. به نظر می‌رسد که داروی میدازولام رکتال با دوز ۰/۵mg/kg می‌تواند انتخاب مناسبی در Premedication در بیهوشی اطفال باشد.

کلمات کلیدی: میدازولام، کتامین، آرام‌بخشی، ضد اضطرابی

علیرضا ابراهیم سلطانی^{۱*}

شهریار اربابی^۱

هدایت ا. نحوی^۲

نیکی مشیریان^۳

۱- گروه بیهوشی

۲- گروه جراحی اطفال

دانشگاه علوم پزشکی تهران بیمارستان مرکز طبی کودکان

۳- پزشک عمومی

*نویسنده مسئول، تهران، خیابان دکتر قریب، بیمارستان مرکز طبی کودکان، تلفن: ۶۶۹۱۱۰۳۰
email: esoltani@sina.tums.ac.ir

مقدمه

تجویز دارو قبل از عمل (premedication) برای آرام‌بخشی و اثرات ضد اضطرابی در بیهوشی اطفال کاربرد گسترده‌ای دارد.^۱ استفاده آسان، شروع اثر سریع، مدت اثر کوتاه و عدم وجود عوارض جانبی از علایم یک پرمدیکاسیون خوب می‌باشد. رئوس یک مداوای قبل از عمل که شامل رهائی از اضطراب، تسکین، تثبیت وضعیت همودینامیک، به حداقل رساندن احتمال آسپیراسیون محتوای اسیدی معده، ایجاد بی‌دردی، جلوگیری از تهوع و استفراغ پس از عمل می‌باشد در سال ۱۹۶۰ توسط Mushin تعریف شدند.^۲ ۸۰٪ بیماران قبل از عمل اضطراب دارند حتی دوزهای کم کتامین نیز در رفع اضطراب موثر است.^۳ میدازولام یک داروی پرمدیکاسیون خوب می‌باشد و به علاوه به چندین روش (خوراکی، تزریقی، رکتال، نازال)

می‌توان آن را تجویز کرد.^۴ شروع اثر آن ظرف ۱۰ تا ۲۰ دقیقه و مدت اثر آن ۳۰ دقیقه می‌باشد و با دوزهای کمتر از ۰/۵ mg/kg تاثیر خاصی روی همودینامیک ندارد^۴ و سدیشن خوب و عالی در ۶۰ تا ۸۰٪ بیماران ایجاد می‌کند.^۵ کتامین نیز به‌دنبال تجویز خوراکی اثرات سداتیو خوبی را نشان می‌دهد و می‌تواند به‌عنوان آلترناتیو میدازولام به‌کار رود و در مطالعاتی که روی کتامین با دوزهای ۳-۶ mg/kg انجام شده درصد موفقیت بالایی را بدون عوارض جانبی واضح برای آن گزارش کرده‌اند و البته در روش تزریق وریدی توهم و اثرات روانی حتی با دوزهای ساب آنستتیک کم نیز گزارش شده است.^{۶،۷} البته متابولیت کتامین که نورکتامین می‌باشد نیز می‌تواند با حداقل عوارض جانبی باعث سدیشن شود. ترشح بزاق فراوان، توهم و دیس‌فوری در دوزهای بالاتر از ۶ mg/kg به‌صورت خوراکی بیشتر

گذاشتن ماسک جهت القاء بیهوشی عوارضی چون بروز آینه افزایش ترشح بزاق، تهوع و استفراغ، دفع مدفوع و نیستاگموس در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته و ثبت شد. در خاتمه بعد از جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از برنامه SPSS و از طریق آزمون T test و χ^2 آنالیز آماری به عمل آمد. مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۶۴ کودک یک تا ۱۰ سال با میانگین سنی ۴/۲ در گروه میدازولام و ۳/۷ در گروه کتامین که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، با توجه به آزمون‌های آماری انجام شده، اختلاف معنی‌داری از لحاظ میانگین و توزیع سنی نداشتند. ($p = 0/385$) از طرفی از لحاظ جنسیت نیز اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p = 0/740$) امتیاز پذیرش ماسک $p = 0/042$ و اثر ضداضطرابی $p = 0/00$ در دو گروه اختلاف معنی‌دار دارد (جدول ۱) و با توجه به اینکه در ارزیابی از نظر درصد موفقیت در مورد اثر آرام‌بخشی امتیاز دو و سه مطلوب و در مورد اثر ضداضطرابی و پذیرش ماسک امتیاز سه و چهار مطلوب و در مورد رفتار حین جدا شدن از والدین امتیاز دو مطلوب ارزیابی شد درصد مطلوب به‌جز در مورد اثر آرام‌بخشی که امتیاز دو گروه زیر ۷۵٪ بود در بقیه موارد درصد موفقیت بالای ۷۵٪ بود با برتری میدازولام. (جدول ۲). عوارض جانبی به‌طور کلی شیوع بالایی نداشت در گروه میدازولام فقط یک مورد تهوع و استفراغ دیده شد اما در گروه کتامین در ۳۴٪ موارد نیستاگموس و ۴۰/۶٪ موارد افزایش ترشح بزاق، یک مورد تهوع استفراغ و دفع مدفوع نیز وجود داشت و تنها موارد نیستاگموس و افزایش بزاق اختلاف معنی‌داری داشت ($p < 0/001$ و $p = 0/016$).

بحث

در این مطالعه داروی میدازولام رکتال ۰/۵mg/kg دارای تاثیر بهتر و عوارض جانبی کمتر نسبت به داروی کتامین ۵mg/kg بوده است که البته می‌توان نتیجه ضعیف در مورد داروی کتامین ۵mg/kg را به علت کم بودن مقدار دوز مصرفی عنوان کرد به‌طور مثال در مطالعه Tanaka^۱ دوز موثر کتامین رکتال برای ایجاد اثر مطلوب ۱۰mg/kg عنوان شده است که دو برابر دوز مصرفی این دارو در مطالعه ما می‌باشد. اگر چه باید این نکته را نیز مدنظر داشت که دوز ۱۰mg/kg

دیده می‌شود.^۸ هدف از این مطالعه بررسی مقایسه‌ای از نظر اثرات ضد اضطرابی، آرام‌بخشی، تحمل ماسک بیهوشی حین القاء بیهوشی و نحوه جدا شدن از والدین می‌باشد.

روش بررسی

پس از اخذ تائیدیه کمیته اخلاق پزشکی دانشکده پزشکی این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سویه کور طراحی شد. (double blinded clinical trial) ۶۴ کودک یک تا ۱۰ ساله با ASA II و I که کاندید انجام اعمال جراحی انتخابی غیرقلبی و غیر توراسیک با زمان بیش از ۳۰ دقیقه بودند، به شرط اخذ رضایت از والدین و نداشتن آنومالی در ناحیه مقعد و ژنیتالیا، عدم حساسیت به هر کدام از داروهای کتامین و یا میدازولام، نداشتن سابقه ضربه به سر و کاهش سطح هوشیاری و سابقه بیماری متابولیک زمینه‌ای که در سال‌های ۸۳ و ۸۴ به بیمارستان مرکز طبی مراجعه کردند به صورت تصادفی (با استفاده از بلوک‌های تصادفی) در دو گروه قرار گرفتند. پیش‌دارو توسط پزشک متخصص که از نوع آن اطلاعی ندارد در حجم‌های مساوی به صورت رکتال توسط لوله مخصوص تجویز شد بدین صورت که کتامین (نوع راست گرد از شرکت بایر آلمان) با دوز ۵ mg/kg و میدازولام (از شرکت اکسیربروجرد) با دوز ۰/۳ mg/kg به صورت محلول در آب مقطر به‌نحوی که حجم کل به پنج میلی‌لیتر برسد توسط یک لوله به صورت رکتال برای بیماران و در بغل والدینشان تجویز شد) سپس دو گروه کتامین و میدازولام ۳۰ دقیقه پس از تجویز دارو توسط پزشک دیگری با استفاده از سیستم امتیازدهی آقای Kogan مورد ارزیابی قرار گرفتند به این صورت که خاصیت آرام‌بخشی یک تا سه امتیاز می‌گیرد: بیدار=۱، منگ و خواب‌آلود=۲، کاملاً خواب=۳، خاصیت ضد اضطرابی یک تا چهار امتیاز می‌گیرد: خیلی مضطرب است با گریه=۱، بیمار اضطراب دارد=۲، آرام ولی بدون همکاری=۳، آرام با همکاری=۴، پذیرش ماسک بیهوشی در حین القاء بیهوشی یک تا چهار امتیاز می‌گیرد: ماسک را رد می‌کند=۱، مقداری از ماسک می‌ترسد=۲، در صورت اطمینان بخشی همکاری می‌کند=۳، آرام است و همکاری می‌کند=۴ رفتار حین جدا شدن از والدین یک تا دو امتیاز می‌گیرد: بیمار گریه می‌کند=۱، بیمار گریه نمی‌کند=۲، اثر ضداضطرابی و در فرم مخصوص جمع‌آوری و ثبت شد. در خلال انجام مطالعه و حین

جدول ۱- میانگین نمرات و درصد موفقیت در دو گروه دریافت کننده پیش‌داروی میدازولام و کتامین رکتال

| متغیر | میدازولام رکتال | کتامین رکتال | P |
|------------------|-----------------|--------------|---------|
| امتیاز | | | |
| جداشدن از والدین | ۱/۹۱±۰/۲ | ۱/۸۱±۰/۳ | ۰/۲۸۸ |
| پذیرش ماسک | ۳/۴۷±۰/۷ | ۳/۰۶±۰/۸ | ۰/۰۴۲ |
| ضداضطرابی | ۳/۷۵±۰/۵ | ۳/۱۹±۰/۶ | <۰/۰۰۰۱ |
| سدیشن | ۱/۹۱±۰/۶ | ۱/۸۴±۰/۷ | ۰/۷۲۵ |
| درصد موفقیت | | | |
| جداشدن از والدین | (/۹۰/۶) | (/۸۱/۳) | ۰/۴۷۴ |
| پذیرش ماسک | /۹۰/۶ | /۷۱/۹ | ۰/۰۵ |
| ضداضطرابی | /۹۶/۹ | /۸۴/۴ | ۰/۰۸۰ |
| سدیشن | /۷۱/۹ | /۶۵/۷ | ۰/۵۹۰ |

مطالعات متعددی که روی روش‌ها و دوزهای مختلف میدازولام و کتامین به عمل آمد مقایسه مناسبی بین میدازولام و کتامین رکتال به عمل نیامده بود.^{۱۶-۱۲} لذا در این مطالعه مقایسه‌ای بین میدازولام و کتامین رکتال به عمل آمد به‌طور خلاصه اثرات ضداضطرابی و پذیرش ماسک القای بیهوشی در گروه پیش‌داروی مقعدی میدازولام نسبت به گروه کتامین بهتر بود. جدا شدن از والدین در هر دو گروه نتیجه قابل قبولی داشت اما سدیشن با اینکه در گروه میدازولام مقعدی بیشتر بوده اما در سطح قابل قبولی نبود. مدت زمان سدیشن تقریباً یکسان بود و عوارض جانبی در حد بسیار پایینی قرار داشت. همانگونه که در قسمت نتایج مشهود است دو گروه از نظر میزان سدیشن و جدا شدن از والدین (جدول ۲) و در هر دو مورد زیر ۷۵٪ رضایت وجود داشت اما در هر چهار مورد ارزیابی که به عمل آمد میدازولام نتیجه بهتری از خود نشان داد هر چند در دو مورد اول اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود اما اگر مجموعه اثرات و شیوع بروز عوارض را در نظر بگیریم میدازولام با اثر بهتر و عوارض کمتر داروی بهتری می‌باشد. البته هیچکدام از دو دارو سطح رضایت مطلوب را به عنوان آرام‌بخش در این مطالعه ایجاد نکردند که این مورد را نیز می‌توان به کم بودن دوز مصرفی داروها نسبت داد. اگر چه این کار در مورد داروی میدازولام با توجه به عارضه وقفه تنفسی باید به احتیاط زیادی انجام شود. در مجموع با توجه به نتایج حاصل شده در این مطالعه به نظر می‌رسد که داروی میدازولام رکتال با دوز ۰/۵mg/kg می‌تواند انتخاب مناسبی برای انجام پیش‌درمانی (Premedication) در بیهوشی اطفال باشد.

می‌تواند عوارض جانبی به مراتب بیشتری نسبت به آنچه که در مطالعه ما دیده شد داشته باشد. نتایج نشان می‌دهد که کتامین تجویز شده به صورت رکتال به تنهایی اثرات آرام‌بخش وابسته به دوز را به تنهایی در کودکان ایجاد می‌کند هنگامی که در بالاترین میزان غلظت پلاسمایی خود برسد. کتامین ۱۰mg/kg شروعی آهسته دارد. ولی به اندازه میدازولام ۱mg/kg برای ایجاد تسکین در کودکان سالم قبل از بیهوشی مؤثر است. کتامین رکتال ۱۰mg/kg برای جراحی‌های کوتاه‌مدت به خاطر تسکین بیش از حد و طولانی شدن زمان ریکاوری بعد از عمل توصیه نمی‌شود. همچنین از اشکالات دیگر کتامین می‌توان به شروع آهسته اثر آن اشاره کرد. که در مطالعات دیگر نیز به این قضیه اشاره شده است.^۹ میدازولام به صورت تجویز داخل بینی از دیازپام خوراکی مختصری، مؤثرتر است. در کودکان، میدازولام اثرات ضد اضطرابی و آرام‌بخشی با شروع سریع را ایجاد می‌کند که می‌تواند جان‌نشین خوبی برای روش‌های دیگر مورد استفاده برای داروی بیهوشی باشد اما تجویز آن آزاردهنده است و بینی را می‌سوزاند.^{۹،۱۱} در مقایسه‌ای که آقای کوگان و همکارانش روی چهار روش تجویز (خوراکی، رکتال، نازال، زیرزبانی) میدازولام انجام دادند دیده شد که هر کدام از روش‌ها مزایا و مضراتی دارند سریع‌ترین روش از نظر تاثیر روش نازال است ولی مطلوب نیست روش خوراکی و رکتال از نظر دوز و زمان اثر مشابه هستند.^۹ کتامین خوراکی ۸mg/kg در مقایسه با ۶mg/kg و ۴ روش پیش‌دارو درمانی (Premedication) مناسبی در مورد کودکان کاندید عمل جراحی می‌باشد. اما مدت زمان ریکاوری را طولانی می‌کند.^۹ در

References

1. Meursing AE. Psychological effect of anesthesia in children. *Curr Opin Anesthesiol* 1989; 2: 335-8.
2. Geldner G, Hubmann M, Knoll R, Jacobi K. Comparison between three transmucosal routes of administration of midazolam in children. *Pediatr Anesth* 1997; 7: 103-9.
3. Bleiberg AH, Salvaggio CA, Roy LC, Kassutto Z. Low-dose ketamine: efficacy in pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23: 158-62.
4. Warner DL, Cabaret J, Velling D. Ketamine plus midazolam, a most effective paediatric oral premedicant. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 293-5.
5. Erk G, Ornek D, Dönmez NF, Taşpınar V. The use of ketamine or ketamine-midazolam for adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 937-41.
6. Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA. Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1992; 76: 28-33.
7. Gharde P, Chauhan S, Kiran U. Evaluation of efficacy of intranasal midazolam, ketamine and their mixture as premedication and its relation with bispectral index in children with tetralogy of fallot undergoing intracardiac repair. *Ann Card Anaesth* 2006; 9: 25-30.
8. Gingrich BK. Difficulties encountered in a comparative study of orally administered midazolam and ketamine. *Anesthesiology* 1994; 80: 1414-5.
9. Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 685-9.
10. Tanaka M, Sato M, Saito A, Nishikawa T. Reevaluation of rectal ketamine premedication in children: comparison with rectal midazolam. *Anesthesiology* 2000; 93: 1217-24.
11. Munro A, Machonochie I. Midazolam or ketamine for procedural sedation of children in the emergency department. *Emerg Med J* 2007; 24: 579-80.
12. Turhanoğlu S, Karamaz A, Ozyilmaz MA, Kaya S, Tok D. Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 56-60.
13. Marhofer P, Freitag H, Höchtel A, Greher M, Erlacher W, Semsroth M. S(+)-ketamine for rectal premedication in children. *Anesth Analg* 2001; 92: 62-5.
14. Abu-Shahwan I, Chowdary K. Ketamine is effective in decreasing the incidence of emergence agitation in children undergoing dental repair under sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 846-50.
15. Lejus C, Renaudin M, Testa S, Malinovsky JM, Vigier T, Souron R. Midazolam for premedication in children: nasal vs. rectal administration. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 244-9.
16. Horiuchi T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kawaraguchi Y, Sasaoka N, Furuya H. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 643-7.

Rectal premedication in pediatric anesthesia: midazolam versus ketamine

Abstract

Ebrahim Soltani A^{1*}
Arbabi SH¹
Nahvi H²
Moshirian N

1-Department of
Anesthesiology, Tehran
University of Medical Sciences
Children Medical Center
2- Department of pediatric
surgery, Tehran University of
Medical Sciences, Children
Medical Center

Background: Premedication is widely used in pediatric anesthesia to reduce emotional trauma and ensure smooth induction. The rectal route is one of the most commonly accepted means of drug administration. The aim of our study was to investigate and compare the efficacy of rectally administered midazolam versus that of ketamine as a premedication in pediatric patients.

Methods: We performed a prospective randomized double-blinded clinical trial in 64 children, 1 to 10 years of age, randomly allocated into two groups. The midazolam group received 0.5 mg/kg rectal midazolam and the ketamine group received 5 mg/kg rectal ketamine. The preoperative sedation scores were evaluated on a three-point scale. The anxiolysis and mask acceptance scores were evaluated separately on a four-point scale, with ease of parental separation, based on the presence or lack of crying, evaluated on a two-point scale.

Results: Neither medication showed acceptable sedation (<75%), with no significant difference in sedation score between the two groups (P=0.725). Anxiolysis and mask acceptance using either midazolam or ketamine were acceptable, with midazolam performing significantly better than ketamine (P=0.00 and P=0.042, respectively). Ease of parental separation was seen in both groups without significant difference (P=0.288) and no major adverse effects, such as apnea, occurred in either group.

Conclusions: Rectal midazolam is more effective than ketamine in anxiolysis and mask acceptance. Although they both can ease separation anxiety in children before surgery, we found neither drug to be acceptable for sedation.

Keywords: Ketamine, midazolam, sedation, anxiolysis

*Corresponding author: Keshavarz
Blvd., Gharib St., Children Medical
Center
Tel: +98-21-66911030
email: esoltani@tums.ac.ir