

## مقایسه ترکیب میدازولام کتامین با میدازولام و کتامین به تنهایی در بیهوشی اطفال مرکز طبی کودکان (۱۳۷۹)

دکتر منصور حسینی (استادیار)\*، دکتر علیرضا ابراهیم سلطانی (استادیار)\*\*

\* بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** رهائی از اضطراب و کاهش تهوع و استفراغ پس از عمل و حین القاء بیهوشی، ثبات همودینامیک از جمله اهداف مهمی هستند که در مداوای قبل از عمل یا پره مدیکاسیون دنبال میشوند. میدازولام از جمله شایترین داروهائی است که بصورت خوراکی جهت رفع اضطراب و آرامبخشی بکار میرود ولی بهر حال درصد موفقیت جهت آرامبخشی با میدازولام در حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد بیشتر نمیباشد. به همین دلیل در این مطالعه ترکیب کتامین میدازولام (کتامین با دوز 2.5 mg/kg و میدازولام با دوز 0.25 mg/kg) با میدازولام خوراکی با دوز 0.5 mg/kg و کتامین با دوز 5 mg/kg بصورت مطالعه آینده نگر و دوسویه کور تصادفی از نظر اثرات آرامبخشی مورد مقایسه قرار گرفتند.

**مواد و روشها:** ما ۱۰۵ کودک با متوسط سنی ۶ سال (از ۲ تا ۱۰ سالگی) را که تحت عمل جراحی بیش از نیم ساعت قرار گرفتند را مورد مطالعه قرار دادیم. پره مدیکاسیون خوراکی در اطاق انتظار در کنار مادر بیمار انجام شده و ۳۰ دقیقه بعد بیماران از نظر تسکین، رفتار حین جدا شدن از والدین، رفع اضطراب مورد ارزیابی قرار گرفتند و از ۱ تا ۴ امتیاز در یافت کردند.

**یافته ها:** این امتیازات در گروه (کتامین میدازولام) بهتر از دو گروه دیگر بود. هر سه گروه از نظر سن، جنس، وزن و نوع عمل جراحی و زمان بیهوشی تقریباً یکسان بودند درصد موفقیت برای رفع اضطراب (anxiolysis) و رفتار حین جدا شدن از والدین در گروه کتامین میدازولام بیشتر بود ۹۰ درصد در مقایسه با میدازولام تنها با ۸۰ درصد و کتامین با ۷۵ درصد. شیوع آپنه، آسپیراسیون، تهوع استفراغ، ترشح بزاق فراوان، تحریک پذیری و رفتارهای سایکوتیک در تمام گروهها خیلی پایین بود. تحریک پذیری و حالت تهوع و استفراغ قبل از اینداکشن در گروه کتامین بیشتر دیده شد. در طی ریکواری تفاوتی در آرامبخشی یا زمان ترخیص از اتاق عمل در گروههای سه گانه دیده نشد.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** بطور خلاصه اثرات ضد اضطرابی واضح بهتر و جدا شدن از والدین راحتتر در گروه پره مدیکاسیون خوراکی مخلوط کتامین میدازولام نسبت به گروه میدازولام و کتامین تنها دیده شد. مدت زمان آرامبخشی و عوارض جانبی یکسان بود و در حد بسیار پایینی قرار داشت.

## مقدمه

در بیهوشی اطفال از پره مدیکاسیون قبل از عمل برای آرامبخشی و اثرات ضد اضطرابی شایعاً استفاده میشود (۱). استفاده آسان، شروع سریع، مدت اثر کوتاه و عدم وجود عوارض جانبی از علایم یک پره مدیکاسیون خوب میباشد.

رنوس یک مداوای قبل از عمل در سال ۱۹۶۰ توسط موشین تعریف شد (۲). که شامل رهائی از اضطراب، تسکین، تثبیت وضعیت همودینامیک، به حداقل رساندن احتمال آسپیراسیون محتوای اسیدی معده، ایجاد بی دردی، جلوگیری از تهوع و استفراغ پس از عمل و جلوگیری از عفونت میباشد. جهت درمان دارویی قبل از عمل به منظور ایجاد آرامبخشی از داروهای مختلفی استفاده میشود مثل میدازولام، کتامین، دروپریدول، پرومتازین، مخدرها که از روشهای مختلف مثل تزریق وریدی، تزریق عضلانی، روش خوراکی، روش زیر زبانی و روش رکتال برای تجویز این داروها استفاده میشود. ۸۰ درصد بیماران قبل از عمل اضطراب دارند (۳).

بنزودیازپینها از مهمترین خانواده داروهای مورد استفاده بعنوان پره مدیکاسیون هستند. به سه دسته کوتاه اثر (میدازولام) متوسط الاثر (لورازپام) و طولانی الاثر (دiazepam) تقسیم میشوند و از نظر PH اسیدی میباشند و در پروپیلن گلیکول حل میشوند و مولکولهای کوچکی دارند که همگی در PH فیزیولوژیک محلول در چربی هستند. از نظر متابولیسم، پروتئین باندینگ، حجم انتشار (VD) با یکدیگر تفاوت چندانی ندارند تنها تفاوتی که دارند در کلیرانس میباشد.

متابولیسم بنزودیازپینها در کبد بصورت اکسیداسیون و گلوکوروئیداسیون انجام میگردد و داروهائی که روی این دو مسیر تاثیر دارند میتوانند متابولیسم را کند یا سریع کنند (۴) اکثراً بصورت خوراکی و تزریقی در دسترس میباشد. میدازولام در بین این داروها تقریباً اکثر خواص یک داروی پره مدیکاسیون خوب را دارا میباشد و به علاوه به چندین روش (خوراکی، تزریقی، رکتال، نازال) میتوان آنرا تجویز کرد (۵).

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 (۵). ولی آرامبخشی خوب و عالی فقط در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران دیده شده است (۶، ۷).

کتامین از خانواده فن سیکلیدینها میباشد محلول در آب است و بصورت یک اسید ضعیف با PH حدود ۳/۵ تا ۵/۵ تهیه میشود. متابولیسم آن توسط آنزیمهای میکروزومال کبدی میباشد و متابولیت آن نورکتامین است که ۲۰ تا ۳۰ درصد خواص کتامین را هم دارا میباشد. از خواص فارماکوکیتیک کتامین انتشار سریع آن است که منجر به نیمه عمر کوتاه آن میشود (۴). کتامین نیز بدنبال تجویز خوراکی اثرات سداتیو خوبی را نشان میدهد و میتواند بعنوان آلترناتیو میدازولام بکار رود و در مطالعاتی که روی کتامین با دوزهای ۳-۶ mg/kg انجام شده در صد موفقیت بالایی را بدون عوارض جانبی واضح برای آن گزارش کرده اند (۸) و البته در روش تزریق وریدی توهم و اثرات روانی حتی با دوزهای سبب آنستیک کم نیز گزارش شده است (۹).

البته متابولیت کتامین که نورکتامین میباشد نیز میتواند با حداقل عوارض جانبی باعث آرامبخشی بشود. ترشح بزاق فراوان، توهم و دیس فوریا در دوزهای بالاتر از ۶ mg/kg بصورت خوراکی بیشتر دیده میشود. (۱۰) مطالعاتی نیز جهت بررسی اثرات سداتیو ترکیب این دو دارو با دوزهای مختلف انجام شده است از جمله مطالعه آقای Warner (۶) که با دوزهای کتامین ۴ mg/kg و میدازولام ۰.۴ mg/kg انجام شده است که بیمار براحتی از والدین جدا شده و ماسک بیهوشی را براحتی تحمل میکرده است. البته در این مطالعه ارزیابی دقیقی از نظر معیارهای آرامبخشی و عوارض رفتاری پس از عمل انجام نشده است لذا ما در این مطالعه دوز هر دو دارو را با نصف دوز خوراکی در نظر گرفته ایم یعنی میدازولام با دوز ۰.۲۵ mg/kg و کتامین با دوز ۲.۵ mg/kg تا چند ساعت نیز بیماران را تحت نظر داشتیم. مطالعات فراوانی با داروها و دوزهای مختلف جهت یافتن یک داروی مناسب بعنوان پیش داروی بیهوشی علی الخصوص در اطفال انجام شده است که هر کدام مزایا و معایب خاصی دارند از جمله معایب روش خوراکی تلخ بودن و ایجاد حالت تهوع ناشی از آن میباشد که برای حل این مسئله میتوان این داروها را در شربت‌های معطر با PH حدود ۴/۵ بدون اینکه خواص آنها از بین رود تهیه کرده و با حجم حدود ۵ تا ۱۰ میلی لیتر به بیماران تجویز کرد.

جدول شماره ۲- درجه آرامبخشی دارو (سدیشن) و وضعیت تحریک پذیری در کودکان بلافاصله پس از جدا شدن بیماران از والدین

از والدین	رفتار حین جدا شدن	رفع اضطراب (anxiolysis)	آرامبخشی	Score
مجادله و درگیر شدن	مضطرب و هراسناک	هوشیاری کامل	۱	
مضطرب	نااله و گریه	بیداری	۲	
آرام	خونسرد	گیجی	۳	
خواب	رفتار دوستانه	خواب آلودگی	۴	

در همه بیماران برای اینداکشن از روش اینداکشن استنشاقی با هالوتان استفاده شده و از مدت یکسانی بهره گرفته شده است و نگهداری بیهوشی نیز در همه بصورت یکسان با هالوتان، نیتروس اکسید و اکسیژن بوده است و بر اساس نیاز از شل کننده نیز استفاده شده است. کلیه ارزیابیها توسط نرم افزار SPSS 10 و انجام پس از جمع آوری اطلاعات توسط نرم افزار SPSS 10 و انجام آزمون t-student تجزیه و تحلیل انجام گردیده است.

## یافته ها

گروههای سه گانه از نظر سن، جنس و وزن در جدول شماره (۳) مورد مقایسه قرار گرفتند که تغییرات سن، جنس و وزن در سه گروه تقریباً یکسان بوده است. اعمال جراحی عمدتاً شامل فتق اینگوینال یکطرفه (۳۸ درصد) دو طرفه (۳۲ درصد)، هیدروسل (۱۹ درصد)، هیپوسپادیا (۱۱ درصد) بود. سه بیمار بدلیل عدم بلع دارو و تاخیر در شروع عمل جراحی از مطالعه حذف شدند.

در تمام بیماران پس از ۲۰ دقیقه علائم آرامبخشی شروع شد و حدود ۵۰ درصد بیماران آرامبخشی مناسبی داشتند صرفنظر از نوع پیش دارو علائمی از تحریک پذیری و هیجان در هیچ کدام از بیماران دیده نشد. از نظر رتبه بندی و درجه بندی score گروه کتامین میدازولام (۸۵ درصد) از دو گروه دیگر، میدازولام (۶۵ درصد)، کتامین (۶۰ درصد) بالاتر بود. (جدول شماره ۴) درصد موفقیت در رفتار حین جدا شدن از والدین در گروه کتامین میدازولام بالاتر از ۹۰ درصد بود در حالی که در گروه میدازولام حدود ۸۰ درصد و گروه کتامین حدود ۷۵ درصد بوده است. حدود ۹۰ درصد از کل بیماران ماسک بیهوشی را بخوبی در حین اینداکشن تحمل میکردند و score رفع اضطراب نیز با این ترکیب

## مواد و روشها

الگوی مطالعه کارآزمایی بالینی دو سویه کور (double blind clinical study) بوده است. ۱۰۵ بیمار از جامعه بیماران ۲ تا ۱۰ ساله با ASA I&II که جهت انجام اعمال جراحی انتخابی غیر قلبی و غیر توراسیک با زمان بیش از ۳۰ دقیقه که در سال ۱۳۷۹ در بیمارستان مرکز طبی کودکان پذیرش شده بودند بصورت روش نمونه برداری تصادفی (Random assignment) انتخاب شدند و در سه گروه ۳۵ نفری تحت عناوین گروه کتامین میدازولام گروه میدازولام و گروه کتامین تقسیم بندی شدند. فاکتورهای حذفی شامل ASA3، اختلال شدید سیستم عصبی CP، اختلالات قلبی ریوی، هیپرتونوسیت، هیپرتیروئیدسم، درمان طولانی مدت با تتوفیلین یا داروهای القاء کننده آنزیمهای کبدی بود. در گروه اول میدازولام با دوز 0/25 mg/kg و کتامین با دوز 2/5 mg/kg در گروه دوم میدازولام با دوز 0/5 mg/kg و در گروه سوم کتامین با دوز 5mg/kg تجویز شده است. بیماران حین جدا شدن از والدین بر اساس جدول شماره (۱) بر اساس درجه آرامبخشی دارو (سدیشن) و وضعیت تحریک پذیری از ۱ تا ۴ درجه بندی شده اند و امتیاز گرفته اند و بلافاصله پس از جدا شدن بیماران از والدین بر اساس جدول شماره (۲) بر اساس درجه آرامبخشی، وضعیت اضطرابی و درجه بندی از نظر وضعیت حین جدا شدن از والدین مورد ارزیابی قرار گرفته و درجه بندی شده اند.

جدول شماره ۱- درجه آرامبخشی دارو (سدیشن) و وضعیت تحریک پذیری در کودکان حین جدا شدن از والدین

وضعیت تحریک پذیری	آرامبخشی	score
نهایمی	هوشیاری کامل	۱
گریان	بیداری	۲
آرام و ساکت	گیجی	۳
آرامش کامل	خواب	۴

جدول شماره ۵- درصد موفقیت در آرامبخشی، رفع اضطراب و رفتار

حین جدا شدن از والدین پس از ۳۰ دقیقه

رفتار حین جدا شدن از والدین	رفع اضطراب (anxiolysis)	آرامبخشی
۹۰٪	۹۲٪	۸۵٪
۸۰٪	۷۰٪	۶۵٪
۷۵٪	۵۵٪	۶۰٪

جدول شماره ۶- شیوع عوارض جانبی

افزایش ترشح بزاق	تحریک استفراغ	آسپیراسیون تهوع	آبسه
۱	۰	۱	۰
۰	۰	۰	۰
۱	۱	۰	۳

نتایج تحقیق از نظر درصد موفقیت در رفع اضطراب، آرامبخشی و رفتار حین جدا شدن از والدین ۳۰ دقیقه پس از تجویز دارو در جدول شماره (۵) آمده است. نتایج تحقیق از نظر عوارض جانبی نیز در جدول شماره (۶) آمده است.

## بحث

در سال ۱۹۹۰ در مطالعه های که توسط آقای مورگان و همکارانش بصورت پلاسبو کنترل بر روی میدازولام با پلاسبو انجام شد نتوانستند برتری خاصی را برای میدازولام نسبت به پلاسبو به اثبات برسانند زیرا بطور متوسط بین ۵۲ درصد تا ۹۲ درصد موفقیت بدست آورده بودند (۱۱) البته این مطالعه را در سال ۱۹۹۲ آقای مک میلان و همکارانش نیز تکرار کردند که آنها نیز برتری خاصی را نتوانستند برای میدازولام بدست آورند (۵) در این مطالعات میدازولام با دوز ۰/۵ میلیگرم به ازاء هر کیلوگرم اثرات آرامبخشی خوبی میداد اما حین جدا شدن از والدین موفقیت خوبی وجود نداشت لذا محققین به سمت داروهای دیگر روی آوردند کتامین از آن جمله داروها میباشد که هم به روش IV,IM,Oral,Rectal قابل تجویز است که در روش خوراکی bioavailability حدود ۱۶ درصد دارد و مقدار زیادی از آن

بالاتر از ۹۰ درصد می باشد. البته score آرامبخشی و جدا شدن از والدین در دقایق ۱۰ و ۲۰ نیز در گروه کتامین میدازولام بیشتر از دو گروه کتامین و میدازولام تنها است. جدول شماره (۵).

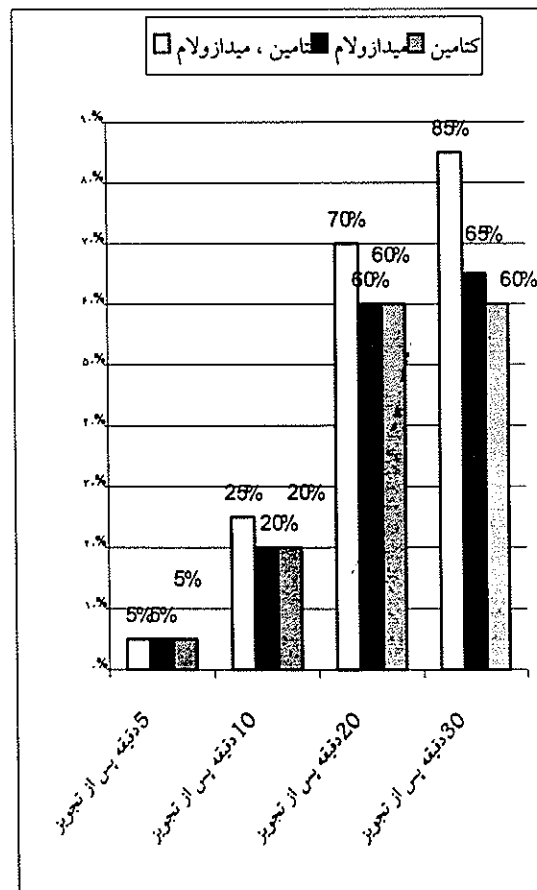
جدول شماره ۳- گروههای سه گانه از نظر سن، جنس و وزن

جنس (M/F)	وزن (Kg)	سن (سال)
۱۶/۱۷	۲۱.۲	۶
۱۷/۱۸	۱۹.۹	۵.۸
۱۸/۱۶	۲۰.۴	۶.۲

جدول شماره ۴- درصد موفقیت در آرامبخشی و جدا شدن از والدین به

تفکیک شروع زمانی

تجویز	۲۰ دقیقه پس از تجویز	۱۰ دقیقه پس از تجویز	۵ دقیقه پس از تجویز
کتامین	۷۰٪	۲۵٪	۵٪
میدازولام	۶۰٪	۲۰٪	۵٪
کتامین	۶۰٪	۲۰٪	۵٪



نمودار شماره ۱- درصد موفقیت در آرامبخشی و جدا شدن از والدین

به تفکیک شروع زمانی

فاکتورهایی که روی نتایج مطالعه تاثیر میگذارند به حداقل کاهش یابد (بیمارانی که در بلع دارو همکاری نداشتند حذف شدند و بیمارانی که در ASA کلاس ۳ بودند نیز از مطالعه حذف شدند) با دقت نظر در نتایج موجود در جداول شماره ۴ و ۵ متوجه این مطلب خواهیم شد که ترکیب کتامین میدازولام از دقیقه ۱۰ به بعد در زمینه رفع اضطراب و اثر آرامبخشی (آرامبخشی) از میدازولام و کتامین با حدود ۵ تا ۱۰ درصد موفقیت بیشتر موثرتر بوده است و همینطور در دقیقه ۳۰ پس از تجویز ترکیب کتامین میدازولام در صد رفع اضطراب ۹۲ درصد آرامبخشی ۸۵ درصد و موفقیت در رفتار حین جدا شدن از والدین ۹۰ درصد میباشد ولی در مورد میدازولام به تنهایی به ترتیب ۷۰ درصد، ۶۵ درصد، ۸۰ درصد و در مورد کتامین به تنهایی به ترتیب ۵۵ درصد، ۶۰ درصد و ۷۵ درصد بوده است. در گروه کتامین میدازولام کودکان راحتتر از والدینشان جدا شده اند. مسلما در این وضعیت اینداکشن نیز بهتر انجام میپذیرد و می بینیم که اکثر بیماران ماسک بیهوشی را بخوبی تحمل میکنند. در این مطالعه ما عوارض جانبی کمی را با توجه به دوز پایین داروی تجویزی انتظار داشتیم که با دقت در جدول شماره ۶ در می یابیم که اکثر عوارض با شیوع بسیار پایینی بروز کرده و از نظر آماری ارزشمند نمیشاند. لذا در انتها پیشنهاد میشود که با تجویز خوراکی ترکیب کتامین با دوز ۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم با میدازولام با دوز ۰/۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم ۳۰ دقیقه قبل از شروع بیهوشی از اضطراب کودکان قبل از جدا شدن از والدین بکاهیم تا بتوانیم یک بیهوشی با حداقل تروما و با آرامش مطلوب جهت بیماران داشته باشیم. البته حتما باید دارو با شربت های شیرین با طعم های خوب مخلوط شده باشد و سعی شود که pH دارو در حد ۴/۵ حفظ شود و بهتر است که این کار توسط شرکتهای دارو سازی انجام شده و در اختیار آنستزیولوژیست قرار گیرد.

تحت متابولیسم اولیه کبدی قرار میگیرد و متابولیت آن که خود نیز حدود ۱/۳ کتامین اثر سداتیو دارد تحت عنوان نورکتامین تولید میگردد و البته عوارض جانبی همچون تهوع استفراغ، نیستاگموس، توهم وهذیان نیز در روش خوراکی کمتر از روشهای دیگر است که به علت تفاوت در فارماکودینامیک و میزان تولید نورکتامین میباشد. آقای Gutstein و همکارانش کتامین خوراکی را با دوزهای ۶ و ۳ mg/kg مورد مطالعه قرار دادند که با دوز ۶ mg/kg اثر سداتیوی ۱۰۰ درصد دیدند ولی عوارض جانبی نیز واضحا دیده شد (۷). لذا به منظور افزایش اثرات سداتیوی میدازولام و کاستن عوارض جانبی کتامین آقای Beebe و همکارانش اولین بار از ترکیب میدازولام (۰/۷۵ میلیگرم به ازاء هر کیلو گرم) و کتامین (۶ میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم) بصورت رکتال در سال ۱۹۹۲ استفاده کردند (۱۲). البته این ترکیب با دوزهای مختلفی بکار رفته است. ما با دوزی معادل ۲/۵ میلیگرم به ازاء هر کیلو گرم کتامین و ۰ دوز ۲/۵ میلیگرم به ازاء هر کیلو گرم میدازولام بصورت ترکیب خوراکی و ۵ میلیگرم به ازاء هر کیلو گرم کتامین خوراکی به تنهایی و ۰/۵ میلیگرم به ازاء هر کیلو گرم میدازولام بصورت خوراکی مطالعه خود را بصورت double blinde clinical study انجام دادیم. در این مطالعه بر اساس نتایج بدست آمده و تفسیر این نتایج نشان داده شد که اثرات آرامبخشی مخلوط کتامین و میدازولام بصورت خوراکی نیم ساعت قبل از عمل با حداقل عوارض نسبت به این داروها بصورت تنها بسیار بیشتر است. با توجه به نتایج موجود در جدول شماره (۳) نشان داده شده است که واریانس گروههای سه گانه از نظر سن، جنس و وزن تقریبا یکسان بوده است با میانگین سنی حدود ۶ سال و متوسط وزن حدود ۲۰ کیلو گرم و از نظر این متغیرها تقریبا مشابه بودند و نوع اعمال جراحی نیز از مشابهت خاصی برخوردار بوده است (تقریبا اکثر اعمال در منطقه اینگوینال و با طول زمان بیش از نیم ساعت بوده اند) و سعی شده تا

## منابع

1. Meursing AEE. Psychological effect of anesthesia in children. *Curropin Anesthsiol* 1989; 2: 335-338.
2. Nunn;Utting; Brown ,General Anesthesia, 5<sup>th</sup> edition ,UK, Butterworth international Edition 1989; 150-190.
3. Geldner G,Hubmann M,Knoll R ,Jacobi K. Comparison between three transmucosal routes of administration of midazolam in children .*Paediatr Anaesth* 1997; 7: 103-109.
4. Gerald R ,Peter S.A,non barbiturate intravenous.IN, Miller, R, Anesthesia Chirchill Livingstone. 2000; P: 229-261.
5. McMillan CO , Spahr-Schopfer IA ,Sikich N, Hartley E<Lerman J. Premedication of children with oral midazolam.*Can J Anaesth* 1992; 39: 545-550.
6. Warner DL,Cabaret J ,Velling D. Ketamine plus midazolam ,a most effective paediatric premedicant .*Paediatr Anaesth* 1995; 5: 293-295.
7. Feld LH,Negus JB ,White PF, Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 73: 831-834.
8. Gutstein HB,Jhonson KL ,Heard MB,Gergory GA, Oral ketamine preanesthetic medication in children.*Anesthesiology*1992; 76: 28-33.
9. BowdleTA,Radant AD,Cowley DS,Kharash ED, Strassman RJ,Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentration .*Anesthesiology* 1998; 88: 82-88.
10. Gingrich BK. Difficulties encountered in a comparative study of orally administered midazolam and ketamine . *Anesthesiology* 1994; 80: 1414.
11. Morgan- Hughes JO,Bangham JA. Preinduction behavior of children. A review of placebo- controlled tials of sedatives *Anaesthesia* 1990; 45 :427-435.
12. BeebeDS,BelaniKG,ChangPN,et al. Effectiveness of preoperative sedation with rectal midazolam, ketamine , or their combination in young children. *Anesth Analg* 1992; 75: 880-884.