

## بررسی تأثیر کتامین و میدازولام در کاهش نیاز به مسکن پس از بی حسی نخاعی در سزارین انتخابی

سیاوش جبارزاده<sup>\*</sup>، امین عبداللهزاده فرد<sup>۱</sup>، لیلا نوروزی<sup>۲</sup>، سیما اشنوئی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۷/۰۵ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۱۰/۰۸

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** کنترل درد حاد پس از سزارین به خاطر اهمیت تماس اولیه مادر و نوزاد از توجه خاصی برخورد است و دو گروه اصلی داروهای ضد درد اپیوئیدی و غیر اپیوئیدی برای کنترل درد بعد از سزارین شناخته شده‌اند که استفاده از اپیوئیدها به صورت وابسته به دوز با عوارض نامطلوب مادری و نوزادی همراه است. از این‌رو در این مطالعه ما اثرات دو داروی غیر اپیوئیدی را بر شدت درد بعد از سزارین به صورت کار آزمایی بالینی بررسی کردی‌ایم.

**مواد و روش کار:** در مجموع ۱۲۶ نفر خانم باردار ترم وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی در گروه‌های مداخله (A) و (B) و شاهد قرار گرفتند. در گروه A کتامین به میزان ۰/۲ mg/kg و در گروه B ۱ میلی‌گرم میدازولام به صورت داخل وریدی بعد از اتمام عمل تزریق شد. در گروه شاهد (C) به همان حجم نرمالین سالین تزریق گردید سپس متغیرهای مرتبط با درد هر ۱، ۲، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل ثبت گردید.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه ما نشان داد استفاده از این دو دارو در کنترل درد پس از سزارین تفاوت معناداری با همیگر ندارد ولی در استفاده از مسکن بعد از عمل در گروه کتامین نسبت به دو گروه دیگر تفاوت معنی‌دار آماری گزارش شد ( $p=0.01$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه استفاده از کتامین وریدی با دوز کم بعد از عمل سزارین می‌تواند در خواست و مصرف مسکن بعد از عمل را کاهش دهد.

**کلیدواژه‌ها:** عمل سزارین، درد، میدازولام، کتامین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی‌ام، شماره دوازدهم، ص ۹۴۱-۹۶۹، اسفند ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: شاهین‌دز، خیابان شهید دستغیب، بیمارستان شهید رائی شاهین‌دز، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۵۴۸۶

Email: Dr.jabbarzadeh@yahoo.com

### مقدمه

جراحی مهم که امروزه در سرتاسر جهان صورت می‌گیرد سزارین است که کنترل درد حاد پس از آن به خاطر اهمیت تماس اولیه مادر و نوزاد و تداوم و کیفیت شیردهی از توجه خاصی برخوردار است. دو گروه اصلی داروهای ضد درد اپیوئیدی و غیر اپیوئیدی برای کنترل درد بعد از سزارین شناخته شده‌اند (۷). در این‌بین اپیوئیدها انتخاب اصلی در کنترل دردهای شدید و حاد بعد از عمل جراحی محسوب می‌شوند ولی به صورت وابسته به دوز و روش مصرف با عوارض نامطلوب مادری و نوزادی همراه‌اند. به عنوان مثال مپریدین (پتیدین) و یا پیتاژوسین که استفاده زیاد و متناولی در کنترل درد پس از سزارین دارند با عوارضی نظیر تاکی کاردي، سرگیجه، افزایش فشارخون، خواب‌آلودگی، دپرسیون تنفسی و اضطراب همراه‌اند (۸).

درد پس از عمل جراحی یکی از مشکلات شایع پس از عمل بوده و عامل مهمی در ایجاد نارضایتی بیماران در دوره پس از جراحی محسوب می‌گردد (۱، ۲). شدت درد پس از عمل به فاکتورهای متعددی مانند نوع و طول مدت جراحی، نوع بیهوشی و بی‌دردی مورد استفاده بستگی دارد (۳، ۴). عدم کنترل کافی درد بعد از عمل باعث کاهش ظرفیت حیاتی، کاهش تهیه ریوی، پنومونی، طیش قلب، افزایش فشارخون و افزایش روزهای بستری در بیمارستان و در نتیجه باعث افزایش احتمال عفونت‌های بیمارستانی می‌گردد. در نتیجه کنترل درد پس از عمل یکی از چالش‌های مهم پزشکی بالینی به شمار می‌آید (۵، ۶). یکی از اعمال

<sup>۱</sup> متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان شهید رائی شاهین‌دز، ایران (تویینده مسول)

<sup>۲</sup> استادیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات نفرونولوژی و پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان شهید رائی شاهین‌دز، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با هدف تعیین و بررسی اثرات ضد دردی مصرف کتامین و میدازولام وریدی پس از سزارین بر درد حاد بعد از عمل انجام شد. پس از اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی خانم‌های باردار ترم که در سال ۱۳۹۷ جهت انجام سزارین انتخابی به بیمارستان شهید راثی شاهین‌دژ مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. در این مطالعه حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه میانگین‌ها ۱۲۶ نفر در هر گروه ۴۲ نفر انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه داشتن یک بارداری ترم تک قلوبی، فقدان مشکلات زمینه‌ای در بارداری مانند فشار خون حاملگی، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی و مشکلات جنینی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه اعتیاد به مواد و سابقه مصرف بنزودیازپین‌ها، وجود هر گونه بیماری و مشکل زمینه‌ای قبل از بارداری و یا حین بارداری و عدم تمایل به شرکت در مطالعه بود. خانم‌های بادر در صورت داشتن رضایت بر اساس لیست اعداد تصادفی شماره پرونده انتخاب و یکی در میان در گروه‌های مداخله (A و B) و شاهد (C) قرار گرفتند. بعد از انتخاب و توضیح کامل پروسه تحقیق از هر خانم باردار رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. نحوه کار با خط کش درد<sup>۱</sup> به صورت کامل به شرکت کنندگان توضیح داده شد. این سه گروه به منظور کنترل تأثیر وزن در غلظت نسبی دارو تا حد ممکن از نظر BMI همسان سازی شدند و مادرانی که در محدوده اضافه وزن بودند وارد مطالعه شدند. از هر سه گروه قبل از انجام بیهوشی شرح حال کامل پزشکی گرفته شد و بی‌حسی توسط متخصص بیهوشی با داروی بی‌حسی موضعی بوپیواکایین ۵/۰ درصد به میزان 12 mg تزریق داخل نخاعی با سوزن شماره ۲۵ از محل فضای بین مهره‌ای L4-L5 انجام شد. تکنیک جراحی در تمام گروه‌ها یکسان بود. در دو گروه مداخله (A و B) به ترتیب در گروه A کتامین به میزان mg ۰/۲ به ازای هر کیلو گرم وزن بدن و در گروه B یک سی سی (1mg) میدازولام به صورت وریدی تزریق شد و در گروه شاهد (C) به مادران نرمالین سالین تزریق گردید. جهت دو سوکور نمودن مطالعه تزریق داروها و دارونما توسط یک نفر از کادر اتاق عمل که نقشی در پروسه بررسی بیماران به عهده نداشت صورت گرفت. بررسی بیماران از نظر متغیرهای مورد مطالعه بعد از مداخله توسط پرستارانی که اطلاعی از گروه‌بندی بیماران در گروه‌های مداخله یا شاهد نداشت انجام شد متغیرهای مورد مطالعه شامل زمان اولین احساس درد که توسط خط کش درد ثبت می‌شود، زمان درخواست اولین دوز مسکن (شیاف یا آمپول) و تعداد مسکن‌های استفاده شده توسط این فرد هر یک، دو، شش و دوازده ساعت بعد از عمل ثبت

بنابراین یافتن راه حلی که با حداقل داروی مصرفی و حداقل عوارض جانبی، بتوان بیشترین بی‌دردی را در کنترل دردهای حاد و مزمن فراهم کرد از اولویت‌های تحقیقاتی موجود در این زمینه محسوب می‌گردد<sup>(۹)</sup>. از طرف دیگر در کنترل دردهای نوروپاتیک مانند دردهای بعد از عمل جراحی استفاده از داروهای نظیر داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، ترامadol، آگونیست گیرنده گابا (GABA) و آنتاگونیست گیرنده (NMDA) جز خطوط درمان محسوب می‌شوند<sup>(۱۰، ۱۱)</sup>. کتامین، جز داروهای هوشیار غیر باربیتوراتی سریع‌الاثر با حاشیه اینمی بالا محسوب می‌گردد. کتامین در دوزهای پایین‌تر از حد بیهوشی جهت درمان دردهای مزمن و مقاوم، نوروپاتی، افسردگی‌های مقاوم، کنترل درد بعد از عمل و کنترل و پیش‌گیری لرز بعد از عمل استفاده می‌شود<sup>(۱۲)</sup>. کتامین به عنوان آنتاگونیست غیرقابلی گیرنده‌های (NMDA) عمل می‌کند و نقش این گیرنده‌ها در پردازش داده‌های ورودی درد بسیار حائز اهمیت است<sup>(۱۳)</sup>. با این حال استفاده از کتامین می‌تواند عوارض جانبی سایکومیمتیک، مانند خواب آلودگی یا توهם را به همراه داشته است و علی‌رغم آزمایشات تجربی در حیوانات، استفاده از کتامین در انسان نتایج متغیری را همراه داشته است<sup>(۱۴)</sup>. تنها در ۵۸ درصد کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته کتامین سبب القای بی‌دردی بیشتر پس از عمل در مقایسه با دارو نما شده است<sup>(۱۵)</sup>. استفاده از کتامین داخل وریدی برای کاهش درد بعد از عمل در برخی مطالعات مفید گزارش شده در حالی که گروه دیگری از مطالعات منافع بالینی را برای این دارو بیان نکرده‌اند<sup>(۱۶)</sup>. از سوی دیگر استفاده از میدازولام که یکی از شایع‌ترین بنزودیازپین‌های مورد استفاده در بیهوشی است به دلیل مدولاسیون گیرنده‌های GABA، انتقال سیگنال‌های حس درد در طناب نخاعی را تحت تأثیر قرار می‌دهد<sup>(۱۹)</sup>. اثرات بی‌دردی میدازولام داخل نخاعی در مطالعات متعددی و با بیماران و شرایط مختلف آزمایش شده است<sup>(۲۰، ۲۱)</sup>. اما مطالعات در مورد اثرات داخل وریدی آن در مورد درد حاد بعد از سزارین خیلی کم بوده<sup>(۲۲)</sup> و نیز اینکه آیا کدام یک از دو داروی کتامین و میدازولام در کاهش نیاز بیمار به داروهای ضد درد بعد از سزارین بهتر عمل می‌کند، هنوز مشخص نشده است. لذا ما در این پژوهش برآنیم تا اثرات این دو داروی متغروف بیهوشی را به صورت داخل وریدی بعد از عمل بر درد بعد از سزارین بررسی کنیم.

## مواد و روش کار

<sup>۱</sup> visual analogue pain score

زمان مختلف ۱، ۲، ۶ و ۱۲ ساعت پس از عمل سزارین و بی حسی نخاعی با استفاده از معیار VAS سنجیده شده که در سه سطح شدید، متوسط و ضعیف گزارش شده است. همانطور که در جدول شماره دو نشان داده شده است بین هر سه گروه کنترل، کتابخانه و میدازولام بر اساس معیار VAS شدت درد شدید در طی ساعتهای اول در گروه میدازولام بیشتر بوده است در صورتیکه در ساعت دوم شدت درد شدید در گروه کتابخانه بیشتر از میدازولام و در گروه کنترل شدت درد شدید بیشتر از دو گروه دریافت کننده دارو بود. در ساعت ششم در گروه کتابخانه شدت درد شدید بیشتر از دو گروه دیگر و در ساعت دوازدهم هیچکدام از گروهها شدت درد شدید را گزارش نکرده و شدت درد متوسط در گروه کتابخانه بیشتر از دو گروه دیگر بود ولی از نظر آماری در هیچیک از گروهها معنی دار نبود (به ترتیب سطح معنی داری در ساعت اول دوم و ششم و دوازده ساعت بعد از عمل ۰/۵۹ و ۰/۱۴ و ۰/۵۳ و ۰/۴۴). از نظر بروز عوارض با توجه به دوز کتابخانه مورد استفاده در هیچکدام از مادران مورد مطالعه عوارضی نظیر هذیان و دلیریوم مشاهده نشد. همان طور که در جدول شماره یک نشان داده شده میانگین مصرف مسکن (شیاف و آمپول پتین) بعد از عمل در گروه کتابخانه، میدازولام و کنترل با هم مقایسه شد. به نحوی که از نظر توزیع فراوانی نسبی مصرف مسکن بین گروهها تفاوت معنی دار آماری وجود داشت ( $p=0.01$ ) به نحوی که در گروه کتابخانه نسبت به دو گروه دیگر (میدازولام و نرمال سالین) میانگین مصرف شیاف یا آمپول کمتر بود. مصرف آمپول در گروه کنترل بیشترین فراوانی را داشت ( $35/3$  درصد) و در گروه دریافت کننده میدازولام نسبت به گروه دریافت کننده کتابخانه آمپول بیشتری مصرف شده بود ( $31$  درصد در مقایسه با  $19$  درصد). مصرف شیاف در گروه دریافت کننده کتابخانه کمتر از گروه دریافت کننده میدازولام بود و مصرف آمپول در کنار شیاف در هر سه گروه تقریباً برابر بود ( $42$  درصد از بیماران در هر سه گروه) و تفاوت مشاهده شده در توزیع فراوانی نسبی مصرف مسکن بین گروهها از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0.01$ ).

گردید. در صورتی که میزان نمره VAS بیمار بیشتر از ۵ بود شیاف دیکلوفناک تجویز می شد و اگر درد بیمار در مرحله بعد کاهش نمی یافتد، میزان  $25$  میلی گرم پتین عضلاتی تزریق می شد. جهت رعایت حریم خصوصی بیماران و مسائل اخلاقی اطلاعات بیماران کاملاً به صورت محرومانه نگه داشته شده و در صورتی که بعد از تحويل بیماران به بخش میزان ریت قلبی و یا فشارخون بیست درصد مقدار پایه افزایش می یافتد میزان  $25$  میلی گرم پتین عضلاتی تزریق می شد و این فرد از مطالعه خارج می گردید. بعد از جمع آوری داده ها از طریق پرسشنامه نهایتاً آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و با تست ANOVA یک طرفه انجام شد که سطح معنی دار کمتر از  $0.05$  در نظر گرفته شده است.

### یافته ها

در مجموع  $126$  مادر باردار با حاملگی ترم وارد مطالعه شدند و هیچ یک از آنها از مطالعه خارج نشدن حداقل سن شرکت کننده ها در این مطالعه  $17$  و حداقل سن آنها  $44$  سال بود. میانگین سنی در شرکت کننده ها در گروه کنترل  $31/17$  سال، گروه کتابخانه  $30/26$  سال و در گروه میدازولام  $31/60$  سال محاسبه شد که هیچ تفاوت معنی داری از نظر آماری با هم نداشتند ( $p=0.56$ ). هیچ تفاوت معنی داری بین جنسیت نوزادان (دختر، پسر) مشخص نشد ( $p=0.576$ ). همچنین هیچ تفاوتی بین میزان تحصیلات مادران در گروه های مورد بررسی با یکدیگر گزارش نشد ( $p=0.487$ ). هیچ تفاوت معنی داری بین تعداد ضربان قلب در بین سه گروه مطالعه در هیچ زمانی از مطالعه مشاهده نشد ( $p=0.901$ ). تفاوت معنی داری بین مقایسه داخل گروهی میانگین فشارخون سیستولی در چهار زمان مختلف بررسی در بین گروه های کنترل ( $p=0.31$ )، کتابخانه ( $p=0.73$ ) و در گروه میدازولام ( $p=0.27$ ) وجود نداشت. در مورد مقایسه داخل گروهی میانگین فشارخون دیاستولی نیز تفاوت معنی داری گزارش نشد و در سطح معنی داری در گروه کنترل ( $p=0.55$ )، کتابخانه ( $p=0.61$ ) و در گروه میدازولام ( $p=0.257$ ) گزارش شد (جدول شماره ۱). شدت درد در این مادران در چهار

جدول (۱): مقایسه ویژگی های بالینی و جمعیت شناختی بین سه گروه مورد بررسی

| P value | میانگین ± انحراف معیار |                  |                  | متغیر * |
|---------|------------------------|------------------|------------------|---------|
|         | میدازولام              | کتابخانه         | کنترل            |         |
| ۰/۵۶    | $31/60 \pm 4/64$       | $30/26 \pm 6/43$ | $31/17 \pm 0/94$ | سن      |
| &۰/۷۳   | $2/21 \pm 1/3$         | $1/98 \pm 0/92$  | $2/12 \pm 0/92$  | گراوید  |
| ۰/۶۱    | $0/81 \pm 0/77$        | $0/79 \pm 0/68$  | $0/93 \pm 0/74$  | پاریتی  |

| P value | میانگین ± انحراف معیار |               |                | گروه   | متغیر * |
|---------|------------------------|---------------|----------------|--|---------|
|         | میدارولام              | کتابخانه      | کنترل          |  |         |
| .054    | 18(42/9)               | 16(38/1)      | 21(50)         | جنسیت  | .       |
|         | 24(57/1)               | 26(61/9)      | 21(50)         |  | 1 نوزاد |
| **.048  | 1 (2/4)                | .             | .              | سطح تحصیلات مادر   | .       |
|         | 11 (26/2)              | 16 (38/1)     | 15 (35/7)      |  | 1       |
|         | 9 (21/4)               | 8 (19)        | 3 (7/1)        |  | 2       |
|         | 2 (4/8)                | 2 (4/8)       | 5 (11/9)       |  | 3       |
|         | 9 (21/4)               | 8 (19)        | 12 (28/6)      |  | 4       |
| .057    | 10 (23/8)              | 8 (19)        | 7 (16/7)       | سطح تحصیلات پدر  | 5       |
|         | 6 (14/3)               | 12 (28/6)     | 8 (19)         |  | 1       |
|         | 12 (28/6)              | 8 (19)        | 7 (16/7)       |  | 2       |
|         | 6 (14/3)               | 6 (14/3)      | 8 (19)         |  | 3       |
|         | 8 (19)                 | 11 (26/2)     | 12 (28/6)      |  | 4       |
| &.084   | 10 (23/8)              | 5 (11/9)      | 7 (16/7)       | ضریان قلب فشارخون سیستولیک ۱ فشارخون دیاستولیک ۱ فشارخون سیستولیک ۲ فشارخون دیاستولیک ۲ فشارخون سیستولیک ۳ فشارخون دیاستولیک ۳ فشارخون سیستولیک ۴ فشارخون دیاستولیک ۴ فشارخون سیستولیک ۵ فشارخون دیاستولیک ۵ هیچکدام آمپول پتیدین ۲۵ میلی گرم شیاف دیکلوفناک ۱ میلی گرم آمپول پتیدین ۲۵ میلی گرم & شیاف دیکلوفناک ۱ میلی گرم | ۱       |
|         | 84/0.2±3/99            | 83/60±6/6     | 83/40 ±4/19    |  | ۲       |
|         | 83/52±3/51             | 83/26±4/3     | 84/45 ±4/45    |  | ۳       |
|         | 82/8±3/9               | 83/71±3/54    | 83/26±3/43     |  | ۴       |
|         | 82/2±4/42              | 82/52±4/52    | 82/57±3/31     |  | ۵       |
|         | 10.7/4.0±9/33          | 10.5/12±9/27  | 10.7/9.8±10/99 |  | ۶       |
|         | 67/38 ±7/67            | 67/62±9/58    | 68/69±8/98     |  | ۷       |
|         | 10.5/5.2±7/99          | 10.6/31±10/65 | 10.8/6.9±9/94  |  | ۸       |
|         | 68/45±8/45             | 68/45±8/45    | 68/33±8/24     |  | ۹       |
|         | 10.5/9.5±8/57          | 10.5/9.5±8/57 | 10.4/5.2±7/4   |  | ۱۰      |
|         | 66/9.0 ±5/63           | 66/67±6/50    | 66/67±6/50     |  | ۱۱      |
|         | 10.4/5.6±7/73          | 10.5±7/41     | 10.4/5.2±8/61  |  | ۱۲      |
|         | 67/0.2±6/9             | 68/33±6/50    | 66/2±6/61      |  | ۱۳      |
|         | 22(52/4)               | 23(54/8)      | 22(52/4)       |  | ۱۴      |
| **.01   | 12(31)                 | 8(19)         | 15(35/7)       | صرف مسكن   | ۱۵      |
|         | 2(4/8)                 | .             | 9(21/4)        |  | ۱۶      |
|         | 5(42)                  | 2(42)         | 5(42)          |  | ۱۷      |
|         |                        |               |                |  | ۱۸      |

\*در متغیرهای کمی میانگین ± انحراف معیار و در متغیرهای کیفی فراوانی (درصد) گزارش شده است.

\*\*Fisher exact test, &Kruskal-Wallis Test

جدول (۲): مقایسه شدت درد در مقاطع زمانی مورد سنجش در سه گروه مورد بررسی

| P value | میدازولام | کتامین    | کنترل     | گروه مورد بررسی |                    |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------------|--------------------|
|         |           |           |           | شدت درد         | ۱ ساعت بعد از عمل  |
| *0.59   | ۳۴ (۸۱)   | ۳۰ (۷۱/۴) | ۳۵ (۸۳/۳) | خفیف            | ۱ ساعت بعد از عمل  |
|         | ۶ (۱۴/۳)  | ۱۱ (۲۶/۲) | ۶ (۱۴/۳)  | متوسط           |                    |
|         | ۲ (۴/۸)   | ۱ (۲/۴)   | ۱ (۲/۴)   | شدید            |                    |
| 0.14    | ۲۴ (۵۷/۱) | ۱۶ (۳۸/۱) | ۱۷ (۴۰/۵) | خفیف            | ۲ ساعت بعد از عمل  |
|         | ۱۵ (۳۵/۷) | ۲۰ (۴۷/۶) | ۱۵ (۳۵/۷) | متوسط           |                    |
|         | ۳ (۷/۱)   | ۶ (۱۴/۳)  | ۱۰ (۲۳/۸) | شدید            |                    |
| 0.53    | ۲۸ (۶۶/۷) | ۲۲ (۵۲/۴) | ۲۳ (۵۴/۸) | خفیف            | ۶ ساعت بعد از عمل  |
|         | ۱۱ (۲۶/۲) | ۱۲ (۲۸/۶) | ۱۲ (۲۸/۶) | متوسط           |                    |
|         | ۳ (۷/۱)   | ۸ (۱۹)    | ۷ (۱۶/۷)  | شدید            |                    |
| 0.44    | ۳۳ (۷۸/۶) | ۳۲ (۷۶/۲) | ۳۷ (۸۸/۱) | خفیف            | ۱۲ ساعت بعد از عمل |
|         | ۹ (۲۱/۴)  | ۱۰ (۲۳/۸) | ۵ (۱۱/۹)  | متوسط           |                    |
|         | -         | -         | -         | شدید            |                    |

\*Fisher's Exact Test

هدف بررسی اثرات ضد دردی کتامین وریدی در زنان باردار بعد از سزارین به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی، دو سو کور انجام داده‌اند. ۶۰ زن که تحت سزارین قرار گرفته بودند وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند گروه مورد کتامین را با دوز  $2\text{ mg/kg}$  و گروه شاهد نرمال سالین با حجم مشابه را قبل از عمل دریافت کردند متغیرهای مورد بررسی شامل شدت درد بعد از جراحی با مقیاس آنالوگ بصری (VAS) بود که در طی دقیقه‌های ۲۴، ۳۰، ۴۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰ و ۱۸۰ دقیقه  $6$ ،  $12$  و  $18$  و  $24$  صفر،  $30$ ،  $40$ ،  $90$ ،  $120$ ،  $150$  و  $180$  درجه می‌باشد. ساعت بعد از عمل بررسی شد علاوه بر این میانگین مصرف مواد مخدر در  $24$  ساعت بعد از عمل بین دو گروه نیز مقایسه شد. نتایج این مطالعه هیچ اختلاف آماری معنی‌داری را در میانگین VAS بین دو گروه گزارش نکرد ( $F = 0.70$ ,  $P = 0.15$ ). ولی بین میانگین تعداد شیاف‌های مصرفی دیکلوفناک و میانگین زمان شروع اول دوز بین دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت (بهترتب  $p = 0.76$  و  $p = 0.87$  در گروه مورد هیچ مصرفی از پتیدین گزارش نشده در حالی که در گروه شاهد  $20$  درصد مصرف پتیدین گزارش شد ( $p = 0.02$ ) نتایج این مطالعه بیان کرد که مصرف پروفلاکسی کتامین قبل از عمل می‌تواند در کاهش مصرف مسکن بعد از عمل مؤثر باشد ( $24$ ). که این یافته در مطالعه ما نیز گزارش شد در مطالعه‌ای که توسط Sen S و همکارانش در  $2005$  در ترکیه و با هدف مقایسه اثرات ضد دردی فنتانیل و کتامین داخل وریدی با دوز کم بعد از انجام سزارین انجام داده‌اند  $90$  بیمار سزارین وارد مطالعه

## بحث و نتیجه‌گیری

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با هدف تعیین و بررسی اثرات ضد دردی مصرف کتامین و میدازولام وریدی پس از سزارین بر درد حاد بعد از عمل انجام شد کنترل نامناسب درد پس از جراحی موجب عوارض کوتاه مدت و بلند مدت می‌شود. بنابر این استفاده از ضد دردهای مناسب پس از جراحی موجب فعالیت زودتر مادر، مراقبت بهتر از نوزاد (شامل تغذیه با شیر مادر و ارتباط مادر و نوزاد) و جلوگیری از موربیدیتی‌های پس از جراحی می‌شود. استفاده از کتامین به عنوان آنتاگونیست ریپتورهای NMDA در بی درد پس از جراحی و پیشگیری از دردهای نوروباتیک مؤثر است ( $23$ ). نتایج مطالعه حاضر ما نشان داد که مصرف داروی کتامین با دوز  $0.2\text{ mg/kg}$  و میدازولام با دوز  $1\text{ mg}$  در کاهش درد بعد از سزارین نسبت به کنترل (نرمال سالین) اثر مشابهی دارد و بین گروه‌های مداخله و گروه کنترل در کنترل شدت درد پس از عمل تفاوتی معنی‌دار آماری وجود ندارد اما در میزان درخواست و مصرف مسکن بین سه گروه تفاوت معنی‌دار گزارش شد به نحوی که در گروه کتامین نسبت به دو گروه دیگر کمتر بود و از نظر آمار معنی‌دار بود. به نحوی که از نظر توزیع فراوانی نسبی مصرف مسکن بین گروه‌ها تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت (به نحوی که در گروه کتامین نسبت به دو گروه دیگر ( $p=0.01$ ) (میدازولام و نرمال سالین) میانگین مصرف شیاف یا آمپول کمتر بود. در مطالعه‌ای که توسط میلانی و همکارانش در سال  $2014$  و با

گزارش نشد. در این مطالعه ما علاوه بر کتامین از میدازولام داخل وریدی با دوز ۱ میلی‌گرم استفاده کردیم که هیچ تفاوتی در زمینه بی‌دردی در این گروه نسبت به گروه کنترل یا کتامین گزارش نشد. گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) مهم‌ترین انتقال دهنده عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی است و محل اثر اصلی عملکرد بنزودیازپین‌ها مانند میدازولام گیرنده‌های GABA پیش سیناپسی در شاخ خلفی طناب نخاعی است پس احتمالاً روش استفاده داخل نخاعی و قبل از عمل آن می‌تواند سبب اثربخشی خاصیت ضد درد میدازولام گردد... (۳۰) همانطور که در قسمت روش توضیح داده شده این مطالعه با هدف تعیین و بررسی اثرات ضد دردی مصرف کتامین با دوز کم ۰.۲ mg/kg و میدازولام وریدی پس از سازارین بر درد حاد بعد از عمل بر روی خانم‌های باردار با حامگلی ترم فاقد هیچ‌گونه بیماری داخلی جراحی که برای سازارین الکتیو مراجعه کرده بودند انجام شد. از محدودیت این مطالعه می‌توان به عدم همکاری خانم‌های باردار در انجام مطالعه اشاره کرد که در این صورت فرد مورد نظر از مطالعه حذف و فرد دیگری جایگزین شد نتیجه مطالعه ما نشان داد که مصرف کتامین یا میدازولام بعد از عمل هیچ تفاوتی در شدت درد نسبت به گروه کنترل ایجاد نمی‌کنند. هر چند که مصرف کتامین سبب کاهش معنی‌دار مصرف مسکن و مخدّر می‌گردد به نظر می‌رسد تأیید این نتیجه نیازمند انجام تحقیقات بیشتر است. با توجه به تأثیر سریع کتامین در جلوگیری از تبدیل درد حاد به درد مزمن، بررسی بیماران از نظر تأثیر کتامین در کنترل دردهای مزمن بعد از اعمال جراحی در آینده می‌تواند نتایج جالبی را به همراه داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

از معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی و مشاور آماری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی ارومیه و همچنین تمام پرسنل محترم اتاق عمل و بخش مامایی بیمارستان شهید راثی شاهین‌دژ و مادران مورد مطالعه که در مدت تحقیق همکاری لازم را با ما داشته‌اند نهایت قدردانی و تشکر می‌شود.

### References:

1. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83(1):11-25.
2. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Miaskowski C, Padilla G, Paul SM, Rodríguez-Ortiz

شدنده که به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند در گروه کنترل نرمال سالین، در گروه دوم کتامین (۰/۱۵ mg/kg) و در گروه سوم فنتانیل ۱۰ mg استفاده شد زمان درخواست برای بی‌دردی در گروه کتامین (۱۹۷ دقیقه) نسبت به دو گروه بعدی گروه فنتانیل (۱۶۵ دقیقه) و گروه کنترل (۱۴۴ دقیقه) بسیار بیشتر بود (۲۵) هر چند در مطالعات که قبل از صورت گرفته کتامین نسبت به پلاسیو نقش معنی‌داری در کنترل درد بعد از عمل داشته و اکثر مطالعات سودمندی مصرف کتامین در بی‌دردی پس از عمل سازارین را گزارش کرده‌اند ولی در تمام این مطالعات دوز کتامین استفاده شده بین ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن تزییق عضلانی و تا ۲ میلی‌گرم به صورت خوارکی بوده است. البته نتایجی مشابه نتایج مطالعه ما در مطالعه Ghobadifar MA و Han SY و Ghazisaeede مطالعه ما در مطالعه نیز گزارش شده است بطوریکه نتایج آن مطالعات نشان داده که استفاده از کتامین با دوز پایین اثرات ضد دردی ندارد (۲۶) ولی در مطالعه‌ای که توسط شاهدی انجام شده بیان شد که استفاده از کتامین در دوز کم ۰/۲ VAS mg/kg سبب ایجاد تفاوت معنی‌دار آماری در مقایس Preemptive analgesia استفاده شده بود. نتایج مطالعه‌ی آنها همچنین گزارش کرد که استفاده از کتامین سبب کاهش درخواست و مصرف مسکن بعد از عمل نسبت به گروه کنترل می‌شود که در مطالعه ما نیز گزارش شد (۲۸). مشخص شده در دردهای نوروپاتیک، فعالیت نورون‌های مسیر گلوتامین‌تریپتیک از طریق رسبتورهای NMDA افزایش چشمگیری می‌باشد و در نهایت با فعالیت PKC و بیان proto-oncogen سبب افزایش حساسیت به درد می‌شود. بنابرین بلوک این گیرنده‌ها سبب تخفیف درد می‌گردد. کتامین به عنوان آتناگونیست غیر رقابتی رسپتورهای NMDA با بلوک این گیرنده‌ها در غشا پس سیناپسی شاخ خلفی نخاع مانع انتقال درد به سیستم اعصاب مرکزی می‌گردد و درنتیجه با کاهش حساسیت سیستم مرکزی سبب تسکین درد و کاهش نیاز به مسکن می‌گردد. این نتیجه نیز در مطالعه ما نیز گزارش شد (۲۹). هر چند به دلیل دوز کم و استفاده بعد از عمل کتامین تغییری در مقایس VAS

- P,et al. Efficacy of small doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. *Clin J Pain* 2011;27(7):561-6.
3. Honarmand A, Safavi M, Karaky H. Preincisional administration of intravenous or subcutaneons

- infiltration of low dose ketamine suppresses post operative pain after appendectomy. *J Poul Res* 2012;5(1):1-6.
4. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(6):1098-105.
  5. Rakic AM, Golembiewski J. Low-dose ketamine infusion for postoperative pain management. *J Perianesth Nurs* 2009;24(4):254-7.
  6. Cousins MJ, Power I, Smith G. 1996 Labat lecture: pain –a persistent problem. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25(1):6-21.
  7. Madineh H, Rajaei M, Ghaherei H, Akhlaghi M, Gangi F. The effect of intravenous low dose ketamine on postoperative pain. *JSKUMS*. 2005;7(2):29-34.
  8. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M.. Modulation of Remifentanil induced analgesia, hyperalgesia and tolerance by small dose Ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003;96(3):726-32.
  9. Ribeiro I, Nunes F, Ghira M. Evaluation of analgesia after caesarean section. *Acta Med Port* 2001;14(4):395-8.
  10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237-51.
  11. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther* 2017;6(1):25-33.
  12. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+-ketamine. *Anesth Analg* 2004;98(5):1413-8.
  13. Menkiti ID, Desalu I, Kushimo OT. Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(3):217-21.
  14. Minville V, Fourcade O, Girolami JP, Tack I. Opioid induced hyperalgesia in mice model of orthopedic pain: preventive effect of Ketamine. *Br J Anesth* 2010;104(2):231-8.
  15. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of Nmethyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98(5):1385-400.
  16. Abate SM, Belihu AE. Efficacy of low dose bupivacaine with intrathecal fentanyl for cesarean section on maternal hemodynamic: Systemic review and meta-analysis. *Saudi J Anaesth* 2019; 13(4):340-351.
  17. Reza FM, Zahra F, Esmaeel F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *Clin J Pain* 2010;26(2):223-6.
  18. Bilgen S, Köner O, Türe H, Menda F, Fiçicioğlu C, Aykaç B. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: A prospective randomized study. *Minerva Anestesiol* 2012;78(3):442-9.
  19. 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(3):163-79.
  20. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2008;36(3):365-73.
  21. Bharti N, Madan R, Mohanty PR, Kaul HL. Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal

- anaesthesia.. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47(9):1101-5.
22. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. Anaesth Intensive Care 2008;36(6):365-73.
23. Pan W, Zhang GF, Li HH, Ji MH, Zhou ZQ, Li KY. Ketamine differentially restores diverse alterations of neuroligins in brain regions in a rat model of neuropathic pain-induced depression. Neuroreport. 2018;29(10):863-9.
24. Milani F, Haryalchi K, Sharami SH, Faraji R, Asgharnia M, Salamat F, et al. The Effect of Low - Dose Ketamine (Preemptive Dose) on Postcesarean Section Pain Relief. AJOL 2014;3(2):97-100.
25. Sen S, Ozmert G, Aydin ON, Baran N, Caliskan E. The persisting analgesic effect of low-dose intravenous ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. Eur J Anaesthesiol 2005;22(7):518-23.
26. Han SY, Jin HC, Yang WD, Lee JH, Cho SH, Chae WS, et al. The Effect of Low-dose Ketamine on Post-caesarean Delivery Analgesia after Spinal Anesthesia. Korean J Pain 2013;26(3):270-6.
27. Ghobadifar MA, Mosallanezhad Z, Kashafi Jahromi E, Gitiforouz M. Comments on "The Effect of Low-dose Ketamine on Post-caesarean Delivery Analgesia after Spinal Anesthesia". Korean J Pain 2014;27(1):90-1.
28. Ghazi Saidi K, Hajipour A. Effects of preemptive Ketamine on post-cesarean analgesic requirement Acta Medica Iranica 2002;40(2):100-3.
29. Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. Anesth Analg 2000;90(2):408-14.
30. Tucker AP, Mezzatesta J, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam II: combination with intrathecal fentanyl for labor pain. Anesthesia Analgesia 2004;98(6):1521-7.

## THE EFFECT OF KETAMINE AND MIDAZOLAM IN REDUCING USE OF SEDATIVES FOLLOWING SPINAL ANESTHESIA IN ELECTIVE CESAREAN

*Siyavoosh Jabarzade<sup>1</sup>, Amin Abdollahzade Fard<sup>2</sup>, Leila Norozi<sup>3</sup>, Sima oshnouei<sup>4</sup>*

*Received: 06 Oct, 2019; Accepted: 29 Dec, 2019*

### **Abstract**

**Background & Aims:** Acute postoperative pain control after the cesarean section is important due to the importance of the primary contact between the mother and the infant. Two main groups of opioid and non-opioid analgesics are known for controlling pain after cesarean section. The use of opioids in a dose-dependent manner is accompanied by adverse maternal and neonatal complications. Therefore, in this study, we investigated the effect of two non-opioid drugs on the severity of pain after cesarean delivery as a clinical trial.

**Materials & Methods:** A total of 126 pregnant women enrolled in the study and they were randomly assigned to intervention (A, B) and control groups. In group A, ketamine was injected at 0.2 mg kg/mg and in group B (1 mg) midazolam was injected intravenously after the surgery. In the control group (C) normal saline was injected. Then, pain-related variables were recorded every 1, 2, 6, and 12 hours after the operation.

**Results:** The results of our study showed that there is no significant difference in the use of these two drugs in control of pain after cesarean section, but there was a significant difference in the use of postoperative analgesia in ketamine group compared to the other two groups ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** Based on the results of this study, the use of low dose venous ketamine after cesarean section can reduce the demand and use of postoperative analgesics.

**Keywords:** cesarean, pain, midazolam, ketamine

**Address:** Shahid Rati Hospital, Shahid Dastgheyb st., Shahin Dezh, Iran.

**Tel:** +989141415486

**Email:** Dr.jabbarzadeh@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 30(12): 940 ISSN: 1027-3727

---

<sup>1</sup> Professor of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Shahid Rati Hospital, Shahin Dezh, Iran (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Assistant Professor of Physiology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>3</sup> Msc of Physiology, Urmia University of Medical Sciences, Shahid Rati Hospital, Shahin Dezh, Iran

<sup>4</sup> Msc of epidemiology, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran