

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۳، بهار ۱۳۹۲

آیا اضافه کردن کتامین یا نئوستیگمین به بوپرواکائین کودال، مدت بی‌دردی بعد از

عمل را در کودکان افزایش می‌دهد؟

شهریار اربابی^۱، موسی شیرمحمدی^{۲*}، علیرضا ابراهیم سلطانی^۱، محسن ضیائی فرد^۱، علیرضا جلالی فراهانی^۳،
مهرداد گودرزی^۱، احسان اله نجمی^۴

۱- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان

۲- متخصص بیهوشی، فلوشیپ بیهوشی قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز قلب شهید رجایی

۳- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج)

۴- متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۱۸

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۱/۱۲/۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: در این کارآزمایی بالینی تاثیر افزودن کتامین یا نئوستیگمین به بوپرواکائین از لحاظ طول مدت بی‌دردی پس از عمل با روش کودال در کودکان مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد، ۶۰ کودک ۳-۱ ساله با ASA I-II در سه گروه ۲۰ نفری تقسیم و با داروهای: ۱- میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول بوپرواکائین ۰/۲۵٪ و پلاسبو، ۲- میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپرواکائین ۰/۲۵٪ و ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین S ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپرواکائین و ۲ میکروگرم بر کیلوگرم نئوستیگمین بی‌حسی کودال گرفتند.

یافته‌ها: متوسط ساعت بی‌دردی پس از عمل در گروه نئوستیگمین + بوپرواکائین ۲۳ ساعت و گروه بوپرواکائین + کتامین S ۱۴/۵ ساعت و گروه بوپرواکائین + پلاسبو ۸ ساعت بود. در هیچ کدام از گروه‌ها عوارض جدی دیده نشد، فقط شیوع تهوع و استفراغ در گروه نئوستیگمین + بوپرواکائین بیشتر بود. اختلالات رفتاری و شناختی در برخی از بیماران گروه بوپرواکائین + کتامین S دیده شد.

نتیجه‌گیری: افزودن نئوستیگمین یا کتامین S به بوپرواکائین تنها، باعث افزایش مدت بی‌دردی بعد از عمل جراحی می‌شود. در این بررسی نئوستیگمین بی‌دردی طولانی‌تری نسبت به کتامین ایجاد کرد.

واژه‌های کلیدی: بی‌دردی - بی‌حسی کودال - بوپرواکائین - نئوستیگمین - کتامین S

مقدمه

فوقانی ساکروم به طور مطمئن محل هیاتوس را نشان می‌دهد و در محل هیاتوس مثلث فرضی کوچکی با دو کورنای ساکرال ایجاد می‌شود که محل ورود سوزن برای تزریق دارو است^(۱,۲). علی‌رغم سادگی انجام و موفقیت بالای آن به دلیل طول اثر کوتاه مدت دارای محدودیت‌هایی می‌باشد^(۴). این مشکل با افزودن داروهای

بیهوشی کودال یکی از شایع‌ترین روش‌های بیهوشی رژینوال در اطفال است^(۱). دسترسی آسان به ساکروم و فضای هیاتوس ساکرال باعث راحتی انجام تکنیک بیهوشی کودال می‌شود. مثلث متساوی الاضلاع ترسیم شده بین راس هیاتوس ساکروم و برجستگی‌های خلفی

نویسنده مسئول: موسی شیرمحمدی، تهران، خیابان ولیعصر، تقاطع نیاپش، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی - دفتر گروه بیهوشی

ایمیل: musasmf@gmail.com

بیماری‌های همراه قلبی-ریوی.

بیماران با استفاده از روش بلوک تصادفی متعادل به سه گروه ۲۰ نفره تقسیم می‌شدند و اقدامات لازم و اهداف و چگونگی اجرا به والدین توضیح داده شده و رضایت کتبی اخذ می‌شد. بعد از بررسی و ویزیت بیهوشی قبل از عمل و رعایت زمان کافی ناشتا بیماران وارد اتاق عمل می‌شدند.

قبل از القاء بیهوشی، وزن، ضربان قلب، تعداد تنفس و اشیاء اکسیژن چک می‌شد و بدون دادن پیش‌دارو، بیهوشی عمومی با هالوتان از طریق ماسک داده شد و در عمق کافی از بیهوشی لوله گذاری گردید. برای نگهداری بیهوشی از هالوتان ۰/۶٪ و نیتروس اکساید ۶۰٪ استفاده می‌شد. بعد از لوله‌گذاری بیمار، بلوک کودال در وضعیت لترال با استریلیزاسیون کامل و با سوزن شماره ۲۳ انجام و محلول دارویی تزریق و محل کودال پانسمان گردید. در حین عمل هیچ نوع داروی خواب‌آور یا مخدر استفاده نگردید. تعداد ضربان و SPO2 به طور مداوم پایش می‌شد. این پایش تا بعد از عمل و در ریکاوری هم تا یک ساعت ادامه داشته و در ریکاوری علایم حیاتی هر ۱۵ دقیقه چک می‌شد. بعد از بیداری کامل در ریکاوری برای اندازه‌گیری شدت درد کودک از روش اندازه‌گیری (Face pain scale revised) استفاده شد. این روش براساس مشاهده رفتار و پاسخ چهره کودک به درد طراحی شده است و روش تأیید شده بین‌المللی برای اندازه‌گیری شدت درد می‌باشد. معیار درد صورت (FPS-R) از صفر (بدون درد) تا ده (شدیدترین درد شناخته شده) شماره‌گذاری شده است. این معیار در سالهای ۲۰۰۵ و ۲۰۰۷ بازبینی شده و به فارسی در دسترس می‌باشد^(۱۱). بعد از اتمام جراحی و ارسال کودک به بخش در ساعت‌های اول، دوم، سوم، چهارم، هشتم، دوازدهم و بیست و چهارم معیار درد FPS-R ثبت گردیده و در صورت وجود درد در کودک و $FPS-R > 4$

مکمل به بی‌حس کننده‌های موضعی، می‌تواند تا حدی رفع گردد^(۵). اخیراً به افزودن داروهای غیر مخدری مانند کلونیدین، نئوستیگمین، میدازولام و کتامین توجه شده است^(۶). افزودن مخدرهایی مانند مرفین، فنتانیل، بوپرنورفین و ترامادول علی‌رغم نقش بسیار روشنی که در افزایش بی‌دردی بی‌حس کننده‌های موضعی دارند به علت عوارض تهوع، استفراغ، خارش، احتباس ادراری و به خصوص تضعیف تنفسی تاخیری، کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد^(۷). در مجموع از افزودن داروهای غیر مخدر به بی‌حس کننده‌های موضعی در بیهوشی کودال هیچ عارضه حادی گزارش نشده است و احتیاج به مطالعات بیشتری دارد^(۸،۹).

کنتراندیکاسیون‌های اختصاصی بیهوشی کودال شامل بدشکلی اصلی ساکروم، میلومنگوسل و مننژیت می‌باشد^(۱۰). در این بررسی ما بر آن شدیم که در سه گروه ۲۰ نفره، اثر افزایش بی‌دردی با افزودن پلاسبو (آب مقطر) یا نئوستیگمین ۲ میکروگرم بر کیلوگرم یا کتامین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به بوپروکائین ۰/۲۵٪ در اعمال جراحی در سطوح زیر ناف را مقایسه کنیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بعد از تأیید کمیته اخلاق گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و گرفتن رضایت‌نامه از والدین، بر روی ۶۰ کودک ۱-۳ ساله (ASA I-II) انجام شد. این کودکان جهت اعمال جراحی الکتیو ترمیم فتق مغبنی، ختنه و جراحی مجاری ادراری تناسلی و ارتوپدی اندام تحتانی با طول زمان جراحی کمتر از ۲/۵ ساعت به اتاق عمل آورده شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود کنتراندیکاسیون‌های بلوک کودال، کنتراندیکاسیونی برای استفاده از داروهای کتامین، نئوستیگمین و بوپروکائین؛ طول عمل جراحی بیشتر از ۲/۵ ساعت و

گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. متغیرهای کمی مانند اولین زمان تجویز مسکن با استفاده از تست آنووا یک طرفه بین گروه‌های مقایسه و متغیرهای کیفی رتبه ای با آزمون Kruskal-Wallis انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور که در کودکان ۳-۱ ساله ASA I-II در مرکز طی کودکان تهران و در سال ۸۶-۸۵ انجام گرفت، ۶۰ بیمار به سه گروه ۲۰ نفره بوپیواکائین (B)، بوپیواکائین + نئوستیگمین (BN) و بوپیواکائین + کتامین S (BK) تقسیم شدند. اختلاف معنی‌داری بین سن- وزن- ضربان قلب و فشارخون در بیماران سه گروه دیده نشد. (جدول ۱) طول مدت بیهوشی در هر سه گروه تقریباً مشابه بود. طول مدت بی‌دردی پس از عمل (زمان مصرف اولین دوز پتیدین):

در گروه بوپیواکائین 98 ± 455 دقیقه

در گروه بوپیواکائین + کتامین 145 ± 830 دقیقه

و در گروه بوپیواکائین + نئوستیگمین 209 ± 1315 دقیقه بود. (جدول ۲)

عوارض داروها و روش بیحسی مانند: نقص حرکتی، برادیکاردی، هیپوتانسیون، دپرسیون تنفسی در هیچ‌کدام از گروه‌ها دیده نشد. تهوع در گروه در ۲ نفر و در گروه بوپیواکائین + نئوستیگمین در ۳ نفر و در گروه

از تزریق پتیدین وریدی (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده شد. زمان مصرف اولین دوز پتیدین نیز یادداشت گردید. در این مطالعه تصادفی دوسوکور مقدار تزریق داروها براساس دستورالعمل زیر بود:

گروه بوپیواکائین: ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول بوپیواکائین ۰/۲۵٪، (این محلول از افزودن آب مقطر به ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بوپیواکائین ۰/۵٪ ساخت کارخانه MERCK و دو برابر کردن حجم آن تهیه می‌شد).

گروه بوپیواکائین + کتامین: ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول کتامین S (ساخت شرکت Pfizer کشور آلمان با نام تجاری KETANEST) با مقدار ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در بوپیواکائین ۰/۲۵٪، (این محلول از افزودن مقدار تعیین شده از کتامین به ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بوپیواکائین ۰/۵٪ و افزودن آب مقطر تا غلظت بوپیواکائین به ۰/۲۵٪ تهیه می‌شد).

گروه بوپیواکائین + نئوستیگمین: ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از محلول نئوستیگمین (ساخت شرکت ROSCHE کشور آلمان)، با مقدار ۲ میکروگرم بر کیلوگرم در بوپیواکائین ۰/۲۵٪، (این محلول از افزودن مقدار تعیین شده از نئوستیگمین به ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم بوپیواکائین ۰/۵٪ و افزودن آب مقطر تا غلظت بوپیواکائین به ۰/۲۵٪ تهیه می‌شد).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS - ۱۱/۵ انجام شد و شاخص‌های آماری توصیفی شامل میانگین، میانه، فراوانی و انحراف معیار محاسبه

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران در سه گروه مورد بررسی

گروه بوپیواکائین (تعداد=۲۰)	گروه بوپیواکائین + نئوستیگمین (تعداد=۲۰)	گروه بوپیواکائین + کتامین (تعداد=۲۰)	
۱۳	۱۲	۱۳	جنس پسر
$1/9 \pm 0/7$	$1/9 \pm 0/4$	$1/8 \pm 0/15$	سن (سال)
$14/1 \pm 3/8$	$13/1 \pm 3/1$	$12/3 \pm 4/6$	وزن (کیلوگرم)
118 ± 17	109 ± 21	115 ± 34	مدت عمل جراحی (دقیقه)
141 ± 32	139 ± 35	135 ± 41	مدت بیهوشی (دقیقه)

کلیه موارد در جدول فوق فاقد تفاوت آماری معنی‌دار می‌باشند

جدول ۲: مقایسه متوسط شدت درد، زمان بی‌دردی، اولین زمان تجویز ضد درد و مصرف ضد درد کمکی در ۲۴ ساعت اولیه بعد از عمل در سه گروه

گروه بویوآکائین	گروه بویوآکائین + نئوستیگمین	گروه بویوآکائین + کتامین	
۱/۳ ± ۵/۶	۱/۵ ± ۲/۶	۲/۴ ± ۲۴/۴	امتیاز درد در ۲۴ ساعت اول †
۶۸ ± ۴۳۳	± ... ۱۲۵۴	۱۱۸ ± ۷۶۹	زمان اولین شکایت از درد (دقیقه) †
۴/۵ ± ۲۱	۱/۶ ± ۱۲	۳/۱ ± ۱۸	مصرف آنالژژیک کمکی (پتیدین) میلی گرم †
۹۸ ± ۴۵۵	۲۰۹ ± ۱۳۱۵	۱۴۵ ± ۱۸۳۰	زمان تجویز اولین دوز ضد درد کمکی (دقیقه) †

† (p<0.05)

بویوآکائین + کتامین در ۳ نفر مشاهده شد. استفراغ در گروه بویوآکائین در ۱ نفر، گروه بویوآکائین + نئوستیگمین در ۵ نفر و در گروه بویوآکائین + کتامین در ۳ نفر مشاهده شد. اختلالات شناختی رفتاری در گروه بویوآکائین + کتامین در ۲ نفر دیده شد.

بحث

کتامین یک مشتق شیمیایی از فن‌سیکلیدین است که مکانیسم عمده ضد درد آن بلوک گیرنده NMDA در ماده ژلاتینی نخاع می‌باشد. همچنین با گیرنده مو (μ) مخدوری نیز باند می‌شود. البته اثر آن روی NMDA ۱۰ برابر بیشتر از گیرنده مو است و به همین دلیل اثر بی‌دردی آن توسط نالوکسان خنثی نمی‌شود. کتامین با کانال‌های سدیم نیز تداخل دارد^(۱۲،۱۳) مقدار مطلوب برای تزریق کودال کتامین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم است و میزان بیش از یک میلی‌گرم بر کیلوگرم آن همراه با عوارض جانبی بوده است. هر چند سمیت عصبی در استفاده از کتامین دیده نشده است لیکن ایزومر S کتامین بدون ماده نگهدارنده ایمن‌تر و قدرت بی‌دردی آن سه برابر محلول راسمیک می‌باشد^(۱۰،۱۳).

طول بی‌دردی بعد از افزودن کتامین S به بی‌حس کننده‌های موضعی بیش از افزودن کلونیدین بوده و در میزان ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عوارضی مانند خواب‌آلودگی، استفراغ و تهوع دیده نشده است. فقط در افزایش میزان بیش از یک میلی‌گرم بر کیلوگرم عوارض اختلالات رفتاری گزارش شده است^(۱۰).

نئوستیگمین یک مهارکننده کولین استراز است که از شکستن استیل کولین جلوگیری کرده و از طریق گیرنده‌های موسکارینی M_1 و M_2 در لامینای II و III نخاع اثر بی‌دردی خود را اعمال می‌کند^(۱۲-۹-۱).

مطالعات اکوکاردیوگرافی وجود گیرنده‌های موسکارینی M_1 و M_2 را در لامینای II و III نخاع مشخص کرده است^(۱). نئوستیگمین در مقدار ۱ میکروگرم بر کیلوگرم اثر واضح ضد درد پس از عمل نداشته است اما در مقدار ۲ میکروگرم بر کیلوگرم افزایشی چشم‌گیر در طول مدت بی‌دردی در ترکیب با بویوآکائین می‌دهد. از میزان ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم به بالا رابطه خطی بین اثر ضد درد و مقدار دوز تزریقی وجود ندارد و در ۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم به بالا بطور واضح تهوع و استفراغ را افزایش می‌دهد. تزریق اینترتاکال نئوستیگمین حتی در دوزهای بالاسمیت عصبی نداشته و بی‌دردی بدون اثر تضعیف‌کننده قلبی ریوی می‌دهد^(۹). ما در مطالعه خود عوارض جدی از این دارو مشاهده نکردیم که احتمالاً به علت انتخاب یک مقدار مناسب از این دارو می‌باشد که براساس مطالعات قبلی انتخاب شده بود و یا شاید به علت تعداد محدود بیماران باشد. در مجموع این مقاله نشان داد که اضافه کردن ۲ میکروگرم بر کیلوگرم نئوستیگمین و ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین به بویوآکائین ۰/۲۵٪ طول بی‌دردی پس از عمل را افزایش می‌دهد که این افزایش بی‌دردی در نئوستیگمین برجسته‌تر بود.

References

1. Kumar P, Rudra AK, Acharya AP. Caudal additive in Padiatric: A comparison among midazolam, Ketamine and department of anesthesiology. *Anesth Analg* 2005; 101(1):69-73.
2. Tsui B, Berdo CB. Caudal analgesia and anesthesia techniques in children. *Curr opin anesthesiol* 2005; 18: 283-8.
3. Senoglu N, Senoglu M, Oksuz H, Gumusalan Y, Yuksel KZ, Zencirci B, et al. Landmarks of the sacral hiatus for caudal epidural block: an anatomical study. *Br J Anesth* 2005; 95:692-5.
4. Dalens B, Hasnaoui A. Caudal Anesthesia in pediatric surgery: Success rate and adverse effects in 750 consecutive patients. *Anesth Analg*. 1989; 68: 83-9.
5. Rowney DA, Doyle E. Epidural and sub arachnoid block in children. *Anesthesia*. 1998; 53: 980-1001.
6. De Beer DAH, Thomas ML. Caudal addictive in children: Solution or problem? *Br J Anesth* 1994; 72: 258-62.
7. Abdulatif M, EL. Sanabary M. Caudal Neostigmine, Bupivacaine and their combination for post operative pain management after hypospadias surgery in children. *Anesth Analg* 2002; 95: 1215-8.
8. Ahuja BR. Anaglesic effects of intrathecal Katmine in rats. *Br J Anesth* 1983; 55: 991-5.
9. Almender N, Passariello M, Amico G, Haiberger R, Pietropaoli P. Caudal addictive for post operative pain management in children: S (+) – Ketamine and neostigmine. *Paediatr Anesth* 2005; 15: 143-7.
10. Dalens BJ. Regional Anesthesia in children. Miller RD. *Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005: 1719-62.
11. Hicks CL, von Baeyer VL, Spafford P, van Kolaar I, Goodeough B. The Faces Pain Scale-Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173-83.
12. Beer DAH, Thomas M. Caudal additives in children- solution or problem? Review article. *Br J Anesth* 2003; 90: 487-98.
13. Ansermino M, Basu R, Vandebek C, Montgomery C. Non opioid additives to local anaesthetics for caudal blocked in children: a systemie review. *Pediatr Anesth* 2003; 13: 561-73.

Does adding ketamin or neostigmine to bupivacaine improve caudal analgesia in pediatric patients?

Shahriar Arbabi¹, Moosa Shirmohammadi^{2*}, Alireza Ebrahim-Soltani¹, Mohsen Ziaeefard¹,
Alireza Jalali-Farahani³, Mehrdad Goudarzi¹, Ehsanollah Najmi⁴

- 1- Assistant Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences
- 2- Anesthesiologist, Fellowship of cardiovascular anesthesia, Tehran university of Medical Sciences, Rajaei heart center
- 3- Assistant Professor of Anesthesiology, Baqyattallah University of Medical Sciences
- 4- Anesthesiologist, Hamedan University of Medical Sciences

Abstract

Aim and Background: This clinical trial was conducted to evaluate the effectiveness of adding neostigmine or S-Ketmine to caudal bupivacaine to prolong analgesia.

Methods and Materials: 60 pediatric patients scheduled for elective surgery below umbilicus with ASA physical status I or II were enrolled in this double blinded clinical trial. The patients were placed in three different groups based on local anesthetic solution prepared for caudal anesthesia. In the 1st group 1 ml/kg of 0.25% bupivacaine, in the 2nd group 1 ml/kg of 0.25% bupivacaine plus 0.5 mg ketamine and finally in the 3rd group 1 ml/kg of 0.25% bupivacaine with 2 µg/kg neostigmine were used. Postoperative pain was evaluated using Face pain scale in the postoperative recovery unit.

Findings: The mean duration of postoperative analgesia was 23 h in Neostigmine group, 14.5 h in keamine group, and 8 h in control patients. Although there were more episodes of nausea and vomiting plus emergence reaction in group 2, no statistical significant difference was observed.

Conclusions: Addition of preservative-free S-Ketamine (0.5 mg/kg) or 2µg/kg neostigmine, to caudal bupivacaine provides significant prolongation of analgesia without producing profound negative side-effects.

Keywords: caudal analgesia; bupivacaine; S-Ketamine, neostigmine

Corresponding Author: Moosa Shirmohammadi, Shahid-rajae Heart center, Vali-asr Avenue, Tehran, Iran
Email: musasmf@gmail.com