

# تأثیر اضافه کردن دو دوز مختلف میدازولام به لیدوکائین در بیحسی نخاعی بر شدت درد پس از عمل در بیماران تحت عمل جراحی ترمیم فتق اینگوئینال

هوشنگ طالبی<sup>۱\*</sup>، بیژن یزدی<sup>۱</sup>، شعبانعلی عزیزاده<sup>۲</sup>، اسماعیل مشیری<sup>۱</sup>، افسانه نوروزی<sup>۱</sup>

## خلاصه

**زمینه و هدف:** تأثیر اضافه کردن میدازولام به بوپیواکائین اینتراتکال تاکنون به طور وسیعی مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر اضافه کردن میدازولام با دوزهای متفاوت به لیدوکائین اینتراتکال بر روی درد پس از عمل جراحی بود.

**روش کار:** در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده در سال ۱۳۸۶ که در بیمارستان های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد، چهل و پنج نفر مرد که کاندید عمل جراحی ترمیم فتق اینگوئینال بودند وارد مطالعه شدند و به طور تصادفی به سه گروه شاهد (لیدوکائین ۰.۵٪ به همراه نرمال سالین) M0.5 (لیدوکائین ۰.۵٪ و میدازولام ۰/۵ میلی گرم) و M1 (لیدوکائین ۰.۵٪ و میدازولام ۱ میلی گرم) بر اساس محلول تزریق شده اینتراتکال برای ایجاد بیحسی نخاعی تقسیم شدند. فشار متوسط شریانی، ضربان قلب، درد پس از عمل، نیاز به مخدر، و عوارض (تهوع، استفراغ، خارش، سردرد، افت فشار خون و برادی کاردی) ثبت شدند.

**یافته ها:** شدت درد، به جز مقدار اندازه گیری شده در ۲ ساعت پس از عمل، در تمام دوران بعد از عمل در گروه M1 کمترین میزان بود. تفاوت معنی داری در فراوانی استفراغ بین سه گروه دیده شد که بیشترین فراوانی در گروه M0.5 بود. هیچ موردی از افت فشار خون شدید مشاهده نشد. هر چند، برادی کاردی در یک بیمار در گروه M0.5 مشاهده شد که نیاز به درمان پیدا کرد.

**نتیجه گیری:** یافته های ما نشان می دهد که تجویز میدازولام اینتراتکال (به خصوص ۱ میلیگرم) همراه با لیدوکائین، در کاهش درد پس از عمل در بیمارانی که تحت عمل جراحی ترمیم فتق اینگوئینال باز قرار می گیرند موثر است و با عوارض جانبی همراه نیست.

**واژه های کلیدی:** اینتراتکال، میدازولام، لیدوکائین، بیهوشی نخاعی، درد پس از عمل، ترمیم فتق اینگوئینال.

۱- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اراک (\* مؤلف مسئول)

۲- استادیار گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

## مقدمه

فتق اینگوئینال عبارت است از بیرون زدگی محتویات شکم از طریق کانال اینگوئینال که بسیار شایع است و عمل ترمیم فتق اینگوئینال یکی از رایجترین اعمال جراحی انجام شده توسط جراحان عمومی محسوب می شود.<sup>(۱)</sup> ترمیم فتق میتواند تحت بیهوشی عمومی، منطقه ای (نخاعی یا اپیدورال)، و یا بیحسی موضعی صورت گیرد.<sup>(۲)</sup> تا کنون به منظور کاهش درد و طولانی کردن زمان بیدردی پس از عمل، داروهای بسیاری به عنوان داروی کمکی با بیحسی نخاعی مورد آزمون قرار گرفته اند، با این حال، بسیاری از ترکیبات دارویی عوارض جانبی قابل توجهی ایجاد میکنند. به عنوان مثال، مواد مخدر که به طور گسترده برای تسکین درد پس از عمل در هر دو بیحسی نخاعی و اپیدورال استفاده میشوند، اگر چه طول مدت بیحسی نخاعی را بدون به تاخیر راه افتادن بیمار طولانیتر میکنند، اما با برخی از عوارض جانبی مانند تهوع و استفراغ، ایجاد تحمل، خارش، احتباس ادراری و تضعیف تنفسی همراه هستند.<sup>(۳،۴)</sup> گزینه در دسترس دیگر برای کاهش درد پس از عمل استفاده از میدازولام اینتراتکال میباشد. در سال ۱۹۸۳، Niv و همکارانش نشان دادند که تجویز میدازولام اینتراتکال باعث کاهش رفلکسهای درد سمپاتیک میشود.<sup>(۵)</sup> بطور مشابه، چندین مطالعه تجربی و بالینی دیگر اثرات مشابهی از میدازولام اینتراتکال را گزارش کردند.<sup>(۶،۷،۸،۹،۱۰)</sup> در مطالعات متعددی یک تا ۲ میلی گرم میدازولام اینتراتکال به طور مطمئن و موثر مورد استفاده قرار گرفته است.<sup>(۱۱،۱۲)</sup> بسیاری از مطالعات قبلی بر ترکیب

بوپیواکائین و میدازولام متمرکز شده اند.<sup>(۱۳،۱۴)</sup> در بررسی متون انجام شده توسط مؤلفین این مقاله، هیچ تحقیقی در مورد ترکیبی از لیدوکائین اینتراتکال و میدازولام در منابع منتشر نشده است. تنها مطالعه ای که در این زمینه منتشر شده در مورد اثرات ترکیب لیدوکائین با میدازولام اپیدورال تحقیقاتی صورت گرفته است.<sup>(۱۵)</sup> این مطالعه با هدف بررسی اثرات میدازولام اینتراتکال در ترکیب با لیدوکائین اینتراتکال بر پارامترهای متعدد بعد از عمل به خصوص بر درد پس از عمل طراحی شده است.

## روش بررسی

این مطالعه در بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی اراک، در طول مدت یک سال (۱۳۸۶) انجام شد. معاونت پژوهشی دانشگاه مربوطه و کمیته اخلاق در پژوهشهای انسانی همان دانشگاه این طرح را تصویب نمود و تمام افراد، قبل از ورود به مطالعه رضایت نامه آگاهانه را امضا کردند. تمامی بیماران مردی که کاندید عمل جراحی ترمیم فتق اینگوئینال انتخابی باز یک طرف تحت بیهوشی نخاعی بودند و معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند وارد مطالعه شدند. این معیارها شامل سن بین ۴۵ تا ۶۵ سال، ASA کلاس I و II، طول مدت جراحی کمتر از ۶۰ دقیقه، عدم وجود سابقه سوء مصرف الکل و مواد مخدر و اختلالات روانی و سطح بی حس کمتر از سطح T6 بودند. بیماران دارای منع برای بیحسی نخاعی (امتناع بیمار، عفونت در محل ورود سوزن، مشکلات آناتومیک که ممکن است تجویز داورهای بیهوشی را دشوار سازد، و وجود بیماری های اعصاب)، نیاز به تزریق داروهای

آرام بخش، مسکن و مواد مخدر در حین بیهوشی، طولانی شدن زمان عمل جراحی به بیش از طول بیهوشی نخاعی و بیدردی ناقص، بیماران با سطح بیحسی بالاتر از T6 یا کمتر از T8، و حساسیت به داروهای مورد مطالعه از مطالعه حذف شدند.

سپس بیماران با استفاده از جدول تصادفی به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند:

لیدوکائین ۰.۵٪ هیپرباریک اینتراتکال بدون ماده نگهدارنده (Lidocard®، Orion Pharma، فنلاند) (۷۵ میلیگرم) به همراه ۱ میلیلیتر از میدازولام ۰.۵٪ (۵ میلیگرم در میلیلیتر؛ شرکت اکسیر، ایران) (گروه M0.5)

لیدوکائین ۰.۵٪ هیپرباریک اینتراتکال بدون ماده نگهدارنده (۷۵ میلیگرم) به همراه ۱ میلیلیتر از میدازولام ۰.۱٪ (گروه M1.0)

لیدوکائین ۰.۵٪ هیپرباریک اینتراتکال بدون ماده نگهدارنده (۷۵ میلیگرم) به همراه ۱ میلیلیتر از نرمال سالین (گروه شاهد)

همچنین همه محلولهای ساخته شده از نظر رنگ، ظاهر و ویسکوزیته یکسان بودند. همه بیماران تحت مونیتورینگ استاندارد (شامل نوار قلب، پالس اکسیمتری و فشار خون شریانی غیر تهاجمی) قرار داشتند. بیماران ۶۰ دقیقه قبل از آمدن به اتاق عمل ۵ میلیگرم دیازپام خوراکی بعنوان پره مددریافت می کردند. پس از پره لود بیماران با ۵۰۰ میلی لیتر سالین ۰.۹٪ داخل وریدی، بیحسی نخاعی در حالت نشسته و در شرایط آسپتیک توسط متخصص بیهوشی که از داروهای فوق اطلاعی نداشت انجام شد. او با استفاده از سوزن ویتاکر (Whitacare) شماره ۲۴ (شرکت دکتر ژاپن با مسئولیت محدود، توکیو، ژاپن) و در فاصله

L4-5 و از خط وسط به فضای ساب آراکنوئید وارد می شد. قرار داشتن سوزن در فضای دورا توسط جریان آزاد مایع مغزی نخاعی از سوزن به تأیید می رسید. نوک سوزن به حالت سفالاد قرار داده میشد و داورهای مطالعه تزریق میشد. بیماران پس از تکمیل تزریق به حالت طاقباز قرار داده میشدند.

شدت درد پس از عمل، عوارض (شامل تهوع، استفراغ، خارش، سردرد، و تسکین)، فشار متوسط شریانی (MAP)، و ضربان قلب ثبت شدند. شدت درد پس از عمل با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری درد (۰ سانتی متر بدون درد، ۱۰ سانتیمتر = درد بسیار شدید) در ۱، ۲، ۳، ۴، ۶، ۸، ۱۰، و ۱۲ ساعت پس از عمل توسط پرستار آموزش دیده که اطلاعی از گروه بیماران نداشت، اندازه گیری میشد. MAP و ضربان قلب در طول ۶۰ دقیقه اول، هر ۵ دقیقه یکبار و سپس در دقیقه ۷۵ و در نهایت هنگام انتقال بیمار به اتاق ریکاوری ثبت می شدند. کاهش ۲۰٪ در فشار خون سیستولیک از مقادیر پایه، افت فشار خون در نظر گرفته شد که با تجویز مایعات داخل وریدی و ۶ میلیگرم ادفرین هر ۲ دقیقه تا رسیدن به فشار خون طبیعی درمان میشد.<sup>(۱۶)</sup> برادیکاردی (کاهش ضربان قلب به کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه) با تزریق سولفات آتروپین داخل وریدی (۰/۵ میلیگرم) درمان شد.

حجم نمونه و قدرت طول مدت بی دردی بعد از عمل محاسبه شد. چنین فرض شد که مانند مطالعه Bharti و همکارانش<sup>(۱۳)</sup>، با اضافه کردن میدازولام به لیدوکائین، مدت زمان بلوک حسی نزدیک به ۵۳ دقیقه طولانیتر میشود. بر این اساس، تعداد بیماران مورد نیاز برای نشان دادن تفاوت معنی داری در طول مدت بیدردی بین دو گروه لیدوکائین و

لیدوکائین با میدازولام با در نظر گرفتن  $\alpha$  ۰/۰۵ و قدرت ۸۰ درصد ۱۴ بیمار در هر گروه میباشد و در کل ۴۲ بیمار مورد نیاز خواهد بود. به منظور جلوگیری از تاثیر drop out یک نفر بیشتر در هر بازو وارد شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ انجام شد. آزمونهای کروس کال والیس، من ویتنی، آزمون مربع کای و دقیق فیشر (در صورت لزوم) برای تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

در مجموع ۴۵ نفر (۱۵ نفر در هر گروه) مورد مطالعه قرار گرفتند. تفاوت معنی داری از نظر سن، وزن و وضعیت ASA در بین بیماران دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

در مورد عوارض مشاهده شده (تهوع، استفراغ، خارش، سردرد، کاهش فشار خون و برادیکاردی) نیز تنها تفاوت در استفراغ بین سه گروه معنی دار بود که بیشترین فراوانی در گروه M0.5 مشاهده شد. (جدول ۲)

مقایسه MAP بین گروه های مختلف در نمودار ۱ نشان داده شده است. یافته های ما تفاوت معنی

داری را در دقایق ۳۵ و ۷۵ بین گروه M1 و گروه شاهد و دو گروه M0.5 و گروه شاهد در دقایق ۶۰ و ۷۵ نشان داد. ( $p > 0.05$ )

در مورد ضربان قلب نیز، نتایج وجود اختلافات معنی داری را در دقایق ۵، ۱۰، ۴۰ و ۷۵ بین گروه M1 و گروه شاهد و در دقایق ۱۵ و ۲۵ بین گروه M0.5 و گروه شاهد و در دقایق ۲۰ و ۳۰ بین هر دو گروه میدازولام با گروه شاهد نشان داد. ( $p > 0.05$ ) (نمودار ۲)

شدت درد پس از عمل در گروه M1 در مقایسه با گروه شاهد و گروه M0.5 در بسیاری از مواقع در زمان پس از عمل به میزان معنی داری کمتر بود. با وجود اینکه مقادیر شدت درد پس از عمل در گروه M0.5 در مقایسه با گروه شاهد پائین تر بود، اما در بسیاری از زمان ها این اختلاف به میزان معنی دار نرسید. (نمودار ۳)

همچنین دوز مواد مخدر تجویز شده به میزان معنی داری در گروه M1 از دو گروه دیگر پایین تر بود ( $20.67 \pm 19.72$  میلیگرم در مقابل  $37.33 \pm 19.81$  میلیگرم و  $55.33 \pm 17.97$  میلیگرم در گروه M0.5 و شاهد، ( $P=0.001$ )

جدول شماره ۱: مشخصات پایه بیماران در گروههای مختلف

P value	گروه M1	گروه M0.5	شاهد	
۰.۰۶۴	$50.73 \pm 14.12$	$60.5 \pm 4.18$	$53.87 \pm 11.56$	سن (سال)
۰.۶۱	$63.14 \pm 5.82$	$65.57 \pm 8.22$	$63.63 \pm 6.11$	وزن (kg)
۰.۹۴۲	%۵۷/%۵۳	%۵۴/%۴۶	%۵۰/%۵۰	ASA (I/II)

M0.5: میدازولام ۰.۵ میلیگرم  
M1: میدازولام ۱ میلیگرم

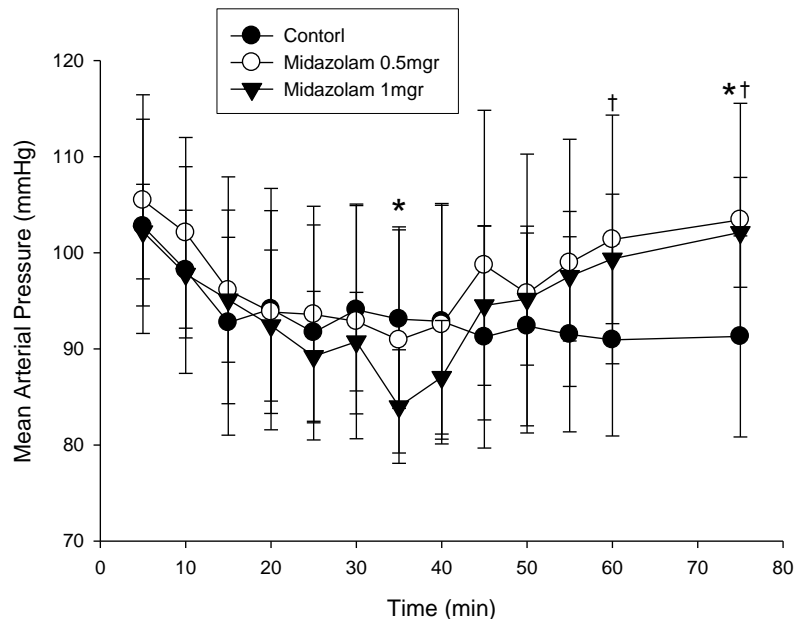
جدول شماره ۲: فراوانی عوارض در هر گروه. استفراغ تنها در گروه میدازولام ۰.۵ mg دیده شد.

P value	گروه M1	گروه M0.5	شاهد	
۰.۱۳۹	۱۳ (%۹۳)	۱۰ (%۷۷)	۸ (%۸۰)	تهوع
۰.۰۰۴	۰ (%۰)	۵ (%۳۸)	۰ (%۰)	استفراغ
۰.۱۲۳	۰ (%۰)	۲ (%۱۵)	۰ (%۰)	دارو درمانی برای استفراغ
—	۰ (%۰)	۰ (%۰)	۰ (%۰)	خارش
۰.۹۱۵	۷ (%۵۰)	۸ (%۶۲)	۸ (%۸۰)	سردرد
—	۰ (%۰)	۰ (%۰)	۰ (%۰)	هیپوتانسیون
۰.۳۶۰	۰ (%۰)	۱ (%۸)	۰ (%۰)	برادیکاردی

M0.5: میدازولام ۰.۵ میلیگرم

M1: میدازولام ۱ میلیگرم

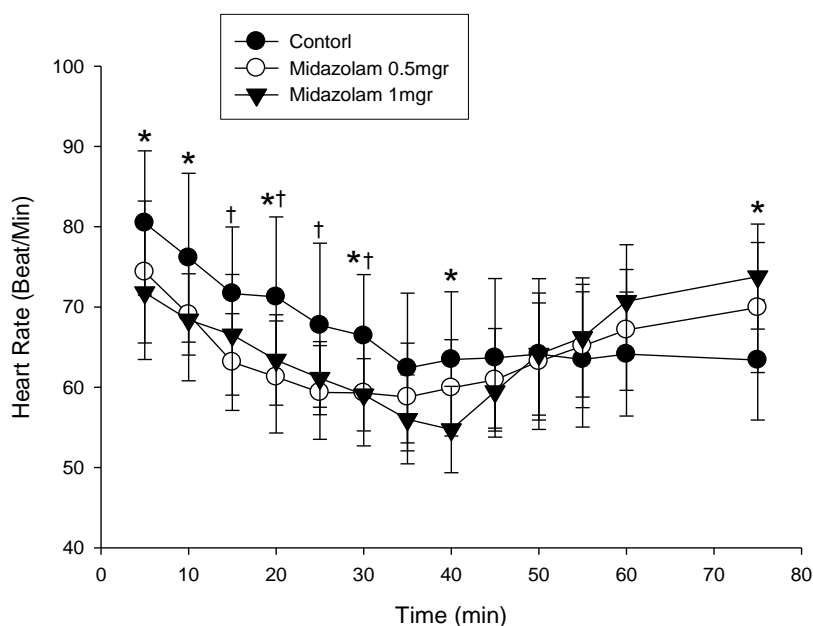
نمودار شماره ۱: متوسط فشار شریانی در زمانهای مختلف بین سه گروه.



\*: اختلاف معنی دار بین گروه میدازولام ۱ میلیگرم و شاهد

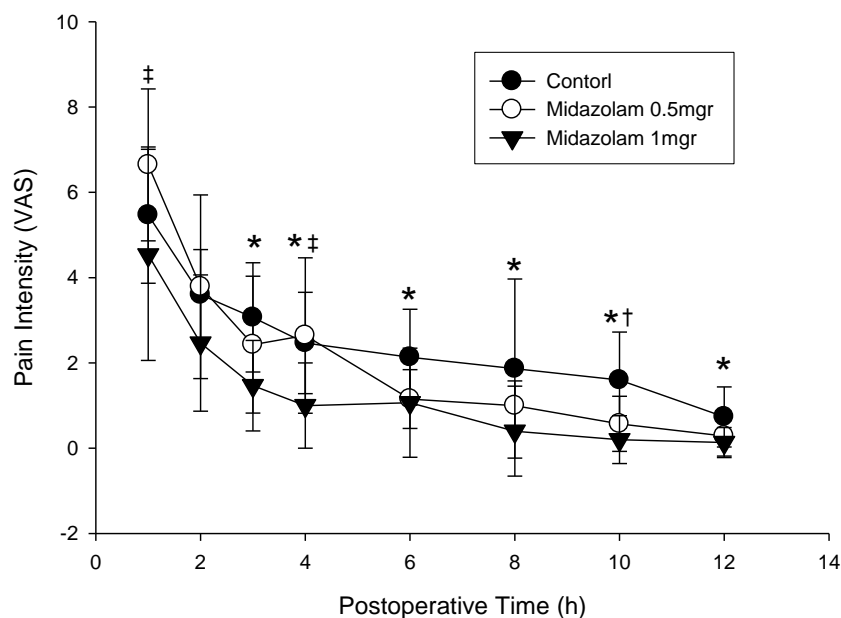
†: اختلاف معنی دار بین گروه میدازولام ۰.۵ میلیگرم و شاهد

نمودار شماره ۲: متوسط ضربان قلب در زمانهای مختلف بین سه گروه



\*: اختلاف معنی دار بین گروه میدازولام ۱ میلیگرم و شاهد  
 †: اختلاف معنی دار بین گروه میدازولام ۰/۵ میلیگرم و شاهد

نمودار شماره ۳: متوسط شدت درد در زمانهای مختلف بین سه گروه



\*: اختلاف معنی دار بین گروه میدازولام ۱ میلیگرم و شاهد  
 †: اختلاف معنی دار بین گروه میدازولام ۰/۵ میلیگرم و شاهد  
 ‡: اختلاف معنی دار بین گروه میدازولام ۱ میلیگرم و میدازولام ۰/۵ میلیگرم

## بحث

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، برای اولین بار، نشان داد که ترکیب میدازولام و لیدوکائین اینتراتکال نیز اثرات ضد درد دارد. علاوه بر این، در حالی که نشان داده شده است که تجویز اینتراتکال ۱ میلیگرم میدازولام منجر به کاهش معنی دار در شدت درد پس از عمل در مقایسه با گروه شاهد در بسیاری از زمان ها می شود، تجویز میدازولام ۰/۵ میلیگرم چنین اثری نداشته است.

Prakash و همکارانش نشان دادند که دوزهای بالاتر میدازولام اینتراتکال (۲ میلیگرم در مقابل ۱ میلیگرم) موجب طولانی شدن متوسط طول مدت بیدردی بعد از عمل هنگام استفاده از آن به عنوان یک داروی کمکی با بوپیواکائین در بیمارانی که تحت سزارین قرار میگیرند میشود.<sup>(۱۴)</sup>

یکی از مکانیسم های پیشنهاد شده برای اثر ضد درد میدازولام تاثیر آن بر گیرنده های گابا می باشد.<sup>(۱۷)</sup> گیرنده های گاما آمینو بوتیریک اسید نوع A (GABA-A) نقش مهمی در بیدردی در نخاع دارند.<sup>(۱۸،۱۹)</sup> به عبارت دیگر، تزریق اینتراتکال میدازولام که یک بنزودیازپین محلول در آب میباشد، باعث پیوند میدوزولام با گیرنده های پره سیناپتیک GABA-A نخاعی، به عنوان محل اصلی اثر بنزودیازپین میشود و بدین ترتیب منجر به اعمال اثر ضد درد میشود.<sup>(۲۰،۲۱،۲۲)</sup> همچنین، میدازولام انتقال سیناپسی تحریک کننده را کاهش میدهد که در نهایت منجر به کاهش تحریک پذیری سلول های شاخ پشتی نخاع میشود.<sup>(۲۳)</sup>

اگرچه استفاده از میدازولام اینتراتکال با افزایش خطر ابتلا به علائم عصبی همراه نبوده است<sup>(۷)</sup> و هیچ علائمی از نوروتوکسیسیته ناشی از انفوزیون طولانی مدت (حتی بیشتر از ۵ سال) میدازولام اینتراتکال در انسان گزارش نشده است،<sup>(۲۴)</sup> اما امکان وجود اثرات نوروتوکسیک میدازولام همچنان به صورت یک دغدغه برای محققین باقیمانده است. در چندین مطالعه بالینی نشان داده شده که میدازولام می تواند با خیال راحت به داروهای بیحس کننده موضعی که به صورت اینتراتکال برای ایجاد بی حس کننده موضعی استفاده میشوند، با حداقل عوارض جانبی اضافه شود.<sup>(۲۵،۱۱،۱۳،۱۷،۲۵)</sup>

در این رابطه، در یک متآنالیز، اثر میدازولام اینتراتکال در ایجاد بیدردی بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفته است. نویسندگان در نهایت نتیجه گرفته اند که میدازولام اینتراتکال بیدردی بعد از عمل را بهبود میبخشد. اگر چه بروز علائم عصبی پس از میدازولام اینتراتکال غیر معمول بوده است (۱.۸٪) و از این نظر با گروه دارونما تفاوت معنی داری نداشته است، آنها پیشنهاد داده اند که اطلاعات در دسترس فعلی محدود هستند و یک مرکز ثبت مولتی سنتریک یا یک مطالعه تصادفی کنترل شده بزرگ با پیگیری طولانی مدت برای تایید ایمنی استفاده بالینی از میدازولام اینتراتکال مفید خواهد بود.<sup>(۲۲)</sup>

در حالی که نشان داده شده بنزودیازپین ها، از جمله میدازولام، در کاهش استفراغ پس از شیمی درمانی و در درمان تهوع و استفراغ مداوم پس از عمل موثر هستند،<sup>(۲۴،۲۲)</sup> هنوز اجماعی در این زمینه در منابع وجود ندارد و نتایج متفاوتی در مورد تأثیر

نشان دادند میدازولام اینتراتکال، ۱ و ۲ میلیگرم، سبب کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل میشوند.<sup>(۱۴)</sup> در مقابل، در مطالعه دیگری که توسط Nishiyama و همکارانش صورت گرفت نشان داده شده که تجویز میدازولام اپیدورال موجب افزایش استفراغ در بیحسی نخاعی میشود.<sup>(۲۸)</sup>

## منابع

1. Abrazhda D, Hubner M, Foletti A, Demartines N, Vuilleumier H. Pain after inguinal hernia repair: what to do?. *Rev Med Suisse*. 2010 Jun 23;6(254):1288-91.
2. Antadze AA, Rtveliashvili NZ. Inguinal hernia repair: classification and the choice of adequate anaesthesia techniques. *Georgian Med News*. 2008 Jul-Aug(160-161):7-11.
3. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5 Suppl):S30-43.
4. Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Use of the ON-Q pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: double blind randomized placebo pilot study. *J Am Coll Surg*. 2006 Feb;202(2):297-305.
5. Niv D, Whitwam JG, Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth*. 1983 Jun;55(6):541-7.
6. Kim MH, Lee YM. Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Br J Anaesth*. 2001 Jan;86(1):77-9.
7. Tucker AP, Lai C, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam I: a cohort

میدازولام اینتراتکال بر استفراغ پس از عمل گزارش شده است.<sup>(۱۴،۲۷)</sup> نتایج ما نیز نه تنها کاهش در استفراغ پس از عمل در گروه میدازولام در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد، بلکه فراوانی استفراغ پس از عمل در بیماران گروه میدازولام ۰/۵ میلیگرم به طور معناداری بیشتر بود. این یافته ها در تناقض با گزارش های Prakash و همکارانش هستند که

study investigating safety. *Anesth Analg*. 2004 Jun;98(6):1512-20.

8. Tucker AP, Mezzatesta J, Nadeson R, Goodchild CS. Intrathecal midazolam II: combination with intrathecal fentanyl for labor pain. *Anesth Analg*. 2004 Jun;98(6):1521-7.
9. Bahar M, Cohen ML, Grinshpon Y, Chanimov M. Spinal anaesthesia with midazolam in the rat. *Can J Anaesth*. 1997 Feb;44(2):208-15.
10. Goodchild CS, Serrao JM. Intrathecal midazolam in the rat: evidence for spinally-mediated analgesia. *Br J Anaesth*. 1987 Dec;59(12):1563-70.
11. Batra YK, Jain K, Chari P, Dhillon MS, Shaheen B, Reddy GM. Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better post-operative analgesia without prolonging recovery. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999 Oct;37(10):519-23.
12. Yegin A, Sanli S, Dosemeci L, Kayacan N, Akbas M, Karsli B. The analgesic and sedative effects of intrathecal midazolam in perianal surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Aug;21(8):658-62.
13. 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 Oct;47(9):1101-5.



14. Prakash S, Joshi N, Gogia AR, Singh R. Analgesic efficacy of two doses of intrathecal midazolam with bupivacaine in patients undergoing cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med.* 2006 May-Jun;31(3):221-6.
15. Sajedi P, Islami M. Supplementing epidural lidocaine with midazolam: effect on sensory-motor block level. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2004 Sep;42(3):153-7.
16. Vosoughian M, Dabbagh A, Rajaei S, Maftuh H. The duration of spinal anesthesia with 5% lidocaine in chronic opium abusers compared with nonabusers. *Anesth Analg.* 2007 Aug;105(2):531-3.
17. Valentine JM, Lyons G, Bellamy MC. The effect of intrathecal midazolam on post-operative pain. *Eur J Anaesthesiol.* 1996 Nov;13(6):589-93.
18. Nishiyama T. Interaction between midazolam and epibatidine in spinally mediated antinociception in rats. *J Anesth.* 2009;23(3):370-7.
19. Nishiyama T. Interaction between midazolam and serotonin in spinally mediated antinociception in rats. *J Anesth.* 2009;23(2):249-55.
20. Kohno T, Kumamoto E, Baba H, Ataka T, Okamoto M, Shimoji K, et al. Actions of midazolam on GABAergic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *Anesthesiology.* 2000 Feb;92(2):507-15.
21. Dureja GP, Usmani H, Khan M, Tahseen M, Jamal A. Efficacy of intrathecal midazolam with or without epidural methylprednisolone for management of post-herpetic neuralgia involving lumbosacral dermatomes. *Pain Physician.* 2010 May-Jun;13(3):213-21.
22. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2008 May;36(3):365-73.
23. Kohno T, Wakai A, Ataka T, Ikoma M, Yamakura T, Baba H. Actions of midazolam on excitatory transmission in dorsal horn neurons of adult rat spinal cord. *Anesthesiology.* 2006 Feb;104(2):338-43.
24. Canavero S, Bonicalzi V, Clemente M. No neurotoxicity from long-term (>5 years) intrathecal infusion of midazolam in humans. *J Pain Symptom Manage.* 2006 Jul;32(1):1-3.
25. Sen A, Rudra A, Sarkar SK, Biswas B. Intrathecal midazolam for postoperative pain relief in caesarean section delivery. *J Indian Med Assoc.* 2001 Dec;99(12):683-4, 6.
26. Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS. On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiology.* 1990 Aug;73(2):273-7.
27. Tarhan O, Canbay O, Celebi N, Uzun S, Sahin A, Coskun F, et al. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Minerva Anesthesiol.* 2007 Dec;73(12):629-33.
28. Nishiyama T. The post-operative analgesic action of midazolam following epidural administration. *Eur J Anaesthesiol.* 1995 Jul;12(4):369-74.
29. Kyokong O, Charuluxananan S, Pothimamaka S, Leerapun R. Hypotension in spinal anesthesia for cesarean section: a comparison of 0.5% hyperbaric bupivacaine and 5% hyperbaric lidocaine. *J Med Assoc Thai.* 2001 Jun;84 Suppl 1:S256-62.

# Effects of adding two Doses of Midazolam to Lidocaine for Spinal Anesthesia on Post-operative Pain Severity in Patients undergoing Inguinal Herniorrhaphy

Houshang Talebi<sup>1\*</sup>, Bijan Yazdi<sup>1</sup>, Shabanali Alizadeh<sup>2</sup>,  
Esmaleel Moshiry<sup>1</sup>, Afsaneh Nourozi<sup>1</sup>

## Abstract

### Background and aims

The efficacy of adding midazolam to intrathecal bupivacaine has been widely documented. The aim of this study was to assess the effects of combination of intrathecal midazolam and lidocaine on postoperative pain.

### Methods

In a randomized controlled trial that was performed in 2007 in a teaching hospital of Arak University of Medical Sciences, forty five male patients who were candidates for elective inguinal herniorrhaphy entered and randomly divided into three groups of Control (lidocaine 5% plus Normal saline), M0.5 (lidocaine 5% and midazolam 0.5mg) and M1 (lidocaine 5% and midazolam 1 mg) according to intrathecal solution injected for spinal anesthesia. Mean arterial blood pressure, heart rate, post-operative pain, narcotic requirements, and complications (nausea, vomiting, pruritis, headache, hypotension and bradycardia) were recorded.

### Results

The severity of post-operative pain was lowest in M1 group in all postoperative measurements except at 2 hours after operation. There was significant difference in vomiting between three groups which had the highest frequency in M0.5 group. No severe hypotension was seen; though, bradycardia occurred in one patient in M0.5 group which needed treatment.

### Conclusions

Our findings suggest that administration of intrathecal midazolam (especially 1mg) together with lidocaine is effective in reducing post-operative pain in patients undergoing open inguinal herniorrhaphy and is not associated with adverse effect.

**Key words:** Intrathecal, midazolam, lidocaine, spinal anesthesia, postoperative pain, inguinal herniorrhaphy.

*Journal of Anesthesiology and Pain 2010;1(1):53-62.*

1- Assistant professor of Anesthesiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran (\*Correspondence author)

2- Assistant professor of Surgery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.